



Uso da sibutramina no tratamento da obesidade refratária a medidas não farmacológicas em pacientes que não apresentem fatores de risco cardiovasculares

Dossiê técnico elaborado pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) para solicitação da incorporação da sibutramina para tratamento da obesidade junto à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde do Brasil

Maio/2019

RESUMO EXECUTIVO	4
-------------------------------	----------

1. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO DE SAÚDE RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA: OBESIDADE.....7

1.1 MECANISMOS ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE	8
1.2 MECANISMOS DE FOME E SACIEDADE	9
1.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	10
1.4 IMPACTO DA OBESIDADE NA SAÚDE DAS PESSOAS	13
1.4.1 BENEFÍCIOS DA PERDA DE PESO EM PESSOAS COM OBESIDADE	14
1.4.2 PERDA DE PESO E INCIDÊNCIA DE DIABETES MELITO TIPO 2	15
1.4.3 QUALIDADE DE VIDA E OBESIDADE	16
1.5 TRATAMENTO DA OBESIDADE	18
1.6 GASTOS RELACIONADOS COM OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....	20

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA – SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

2.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DA SIBUTRAMINA	26
2.1.1 FARMACODINÂMICA	27
2.1.2 FARMACOCINÉTICA	27
2.2.2 CONTRAINDICAÇÕES PARA O USO DA SIBUTRAMINA	28

3. SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE– PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

3.1 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS	30
3.1.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ARTIGOS	31
3.2 DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DISPONÍVEIS	31
3.3 RESUMOS DESCRITIVOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES.....	32
3.3.1 PERFIL DE SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DA OBESIDADE	32
3.3.2 PERDA DE PESO E MELHORA DA SAÚDE	35
3.4 RESUMOS DESCRITIVOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS	38
3.4.1 ESTUDOS CLÍNICOS EM ADULTOS COM OBESIDADE	38
3.4.2 ESTUDOS CLÍNICOS COM PACIENTES ADULTOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	49
3.4.3 ESTUDOS CLÍNICOS COM SIBUTRAMINA EM PACIENTES ADULTOS COM DIABETES MELITO TIPO 2	52
3.4.4 ESTUDO CLÍNICO COM PACIENTES ADULTOS COM DISLIPIDEMIA	58
3.4.5 ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES ADULTOS COM TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR	59
3.4.6 ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES ADOLESCENTES.....	60
3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS CLÍNICOS INCLUÍDOS.....	63

3.6 TAXA DE ABANDONO E RELATOS DE EFEITOS COLATERAIS NOS ENSAIOS CLÍNICOS COM SIBUTRAMINA	68
3.7 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA SIBUTRAMINA NA PERDA DE PESO.....	69
3.8 SEGURANÇA CARDIOVASCULAR DA SIBUTRAMINA.....	71
<u>4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO USO DA SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO</u>	<u>74</u>
4.1 REVISÃO DE LITERATURA PARA O ESTABELECIMENTO DAS PREMISSAS UTILIZADAS NA ANÁLISE ECONÔMICA	74
4.1.1 ESTUDOS DE CUSTOS DA OBESIDADE NO BRASIL	74
4.1.2 ANÁLISES ECONÔMICAS DO TRATAMENTO DA OBESIDADE COM SIBUTRAMINA	76
4.2 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA OBESIDADE COM SIBUTRAMINA NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO	79
4.2.1 ESTRUTURA DO MODELO	79
4.2.2 EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS	82
4.2.3 DESFECHOS	83
4.2.3 CUSTOS DA SIBUTRAMINA PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	83
4.2.5 MORTALIDADE.....	84
4.2.6 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	85
4.2.7 RESULTADOS	87
4.2.8 LIMITAÇÕES DO MODELO.....	88
4.3 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	89
4.3.1 RESULTADOS	92
4.3.1.1 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO APENAS COM O CUSTO INCREMENTAL DA SIBUTRAMINA	92
4.3.1.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM REDUÇÃO DOS CASOS DE DIABETES	95
4.4 CONCLUSÕES DAS ANÁLISES ECONÔMICAS	100
<u>LISTA DE TABELAS.....</u>	<u>104</u>
<u>LISTA DE FIGURAS</u>	<u>105</u>
<u>APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE USO DE SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE.</u>	<u>106</u>
<u>APÊNDICE II – TABELAS GERAIS DE CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DOS ESTUDOS CLÍNICOS DE SIBUTRAMINA COMPARADA POR PLACEBO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE.....</u>	<u>107</u>
<u>APÊNDICE III - POSICIONAMENTO DE ESPECIALISTAS DA ABESO</u>	<u>125</u>
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>128</u>

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sibutramina

Indicação: Tratamento de pacientes com obesidade refratária ao tratamento não farmacológico e que não apresentem fatores de risco cardiovasculares.

Demandante: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica, Abeso.

Contexto: O excesso de peso está presente em 56,9% dos brasileiros adultos, sendo que cerca de 30 milhões têm obesidade, doença que leva ao desenvolvimento de muitas outras doenças crônicas que comprometem a qualidade de vida, levando a mortalidade precoce por doença cardiovascular ou câncer. Além do impacto na saúde individual e da população, a obesidade eleva de forma importante os gastos com saúde do Brasil, salientado que os valores são subestimados em virtude da falta de diagnóstico da obesidade nos pacientes.

A perda de peso leva a redução das doenças associadas, como diabetes melito tipo 2 (DM2), risco cardiovascular e mortalidade. Embora o tratamento da obesidade leve a todos esses benefícios, os pacientes tendem a receber tratamento para as diversas comorbidades que se acumulam e dificilmente são controladas sem a perda de peso.

A abordagem do paciente com obesidade baseia-se em mudanças de estilo de vida para todos os pacientes; alguns podem necessitar de medicamentos e os casos mais graves precisarão de tratamento cirúrgico. No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento da obesidade disponibiliza a orientação nutricional, suporte psicológico e a cirurgia bariátrica. Embora existam quatro medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da obesidade no Brasil, nenhum deles está disponível no SUS.

Perguntas:

A sibutramina é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com obesidade refratária ao tratamento não farmacológico e que não apresentem doença cardiovascular?

O tratamento da obesidade com sibutramina é custo-efetivo no SUS?

Qual o impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no SUS para o tratamento da obesidade?

Resultados: Após buscas específicas e aplicação de critérios de inclusão, foram selecionadas 51 publicações que avaliaram os efeitos da sibutramina em pacientes com obesidade, sendo 10

revisões sistemáticas e 41 estudos clínicos randomizados e controlados com placebo. Os estudos foram descritos, avaliados quanto aos riscos de vieses e sintetizados mediante metanálise. A qualidade dos estudos varia entre baixa a moderada (apenas 37% relataram os eventos adversos, 66% não descreveram como foi realizada a geração do processo de randomização, 73% não relataram como foi feita a sequência de alocação dos pacientes, 78% não cegaram ou não detalharam a estratégia para cegamento dos avaliadores, e os dados dos desfechos estavam incompletos em 39% dos estudos), e 12% possuíam relato suficiente para isentá-los da presença de outros vieses.

O número de pacientes que participam de um estudo clínico e que por algum motivo o abandonou, inclusive por efeito colateral, é importante para o planejamento de um programa assistencial. Um total de 4.914 pacientes tratados e 2.591 controles foi avaliado nos estudos clínicos com sibutramina descritos, sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 29\%$). Foi encontrada uma razão de chances de abandono de 0,79 (IC95% = 0,67 -0,92). Diante deste achado, foi avaliada a ocorrência de efeitos colaterais entre os pacientes recebendo sibutramina e placebo, o que poderia justificar a taxa de abandono de 21% naqueles que utilizaram sibutramina. Analisando estudos que utilizaram apenas as doses de sibutramina aprovadas no Brasil (10 mg e 15 mg), não foi observado maior risco de aparecimento dos mesmos em adultos com o uso da sibutramina (1,04, IC95% = 0,99 -1,10) e um resultado semelhante foi observado em adolescentes (1,04, IC95% = 0,96 -1,13). A análise conjunta das duas populações, embora mostre uma tendência dos pacientes em uso de sibutramina apresentarem mais efeitos colaterais, também não mostrou maior risco (1,04, IC95% = 1,00 -1,08). Entre esses estudos houve baixa ou inexistente heterogeneidade ($I^2 = 0$). Os efeitos colaterais comumente descritos pelos pacientes foram leves, como boca seca e constipação intestinal.

A eficácia da sibutramina na perda de peso foi realizada em separado por dose de 10 e 15 mg ao dia, com resultados semelhantes: -5,27 kg (IC95% = -6,46 – -4,08 kg) e -5,19 kg (IC95% = -6,00 - -4,38 kg], respectivamente, acima do obtido com o placebo. Em todos os pacientes analisados, a perda ponderal superior ao placebo foi de 5,24 kg (IC95% = -5,93 – -4,55 kg). Os estudos foram classificados como de moderada e baixa qualidade, apresentando extrema heterogeneidade ($I^2 = 100\%$).

Todos estes estudos consistentemente favoreceram o uso da sibutramina no tratamento da obesidade, uma vez que em todos os estudos mostram redução significativa de peso, em média de 5 kg, em adição ao tratamento não farmacológico.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-efetividade do tratamento com sibutramina por 12 meses para uma população de indivíduos com obesidade e sem doença

cardiovascular, considerando apenas a incidência de DM2 como desfecho de saúde e uma efetividade clínica de 18% (perda de 10% do peso). Foi demonstrado que a estratégia de tratamento com sibutramina foi superior ao tratamento não farmacológico em 45% das simulações (menor custo e maior efetividade), sendo custo-efetiva (<1 PIB per capita) em 23% das simulações. Esta análise de custo-efetividade é extremamente conservadora, pois não inclui os outros tantos benefícios de saúde após a perda de 10% do peso.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O custo para a incorporação da sibutramina pelo SUS em 5 anos seria de R\$ 542.295.243 a R\$ 902.534.227, considerando apenas o valor incremental da medicação e uma taxa de penetração no SUS de 50%. A análise de impacto orçamentário que incluiu a redução na incidência de DM2 após a perda de peso e, conseqüentemente, redução dos custos com o tratamento dos novos casos, mostrou uma economia para o SUS de R\$ 1.311.745.328, decorrente de 259.136 casos evitados. A redução dos gastos na saúde subtraído o custo da sibutramina é estimado em R\$ 769.450.084.

Conclusão: A obesidade é um problema de saúde pública no Brasil, com notável impacto individual e populacional. Embora, no Brasil, quatro medicamentos sejam aprovados pela ANVISA para o tratamento da obesidade, nenhum está disponível no SUS, que disponibiliza apenas o suporte isolado para mudanças de estilo de vida e o tratamento cirúrgico. Enquanto o primeiro é pouco efetivo, o segundo é indicado apenas para casos graves. A sibutramina associada com mudanças de estilo de vida se mostra eficaz e segura em pacientes com obesidade sem doença cardiovascular. O tratamento com sibutramina é custo-efetivo, mesmo numa análise extremamente conservadora, considerando apenas a incidência de DM2 como benefício de saúde obtido após redução e 10% do peso. A incorporação da sibutramina no SUS pode evitar 259.136 casos de DM2 e levar a uma economia de R\$ 769.450.084 em um período de 5 anos.. É razoável considerar que essa economia é subestimada por não ter sido calculado seu impacto na redução das outras comorbidades associadas com a obesidade.

1. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO DE SAÚDE RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA: OBESIDADE

A obesidade é definida pela OMS como o excesso de gordura corporal prejudicial à saúde, sendo seu diagnóstico baseado no índice de massa corporal (IMC). Este é utilizado para classificar o estado nutricional do indivíduo (Tabela 1), sendo calculado através da equação: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m)}^2$ (OMS, 1998). Embora o IMC seja representativo da corpulência do indivíduo, ele não identifica se o aumento decorre de maior massa muscular, edema e nem como se dá a distribuição da gordura corporal. Ainda assim, o método é válido pela sua simplicidade que confere aplicabilidade prática, permitindo utilização populacional (ABESO, 2016).

Tabela 1. Classificação do estado nutricional de acordo com o índice de massa corporal

Estado nutricional	IMC (kg/m²)
Baixo peso	< 18,5
Peso normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidade classe I	30,0 – 34,9
Obesidade classe II	35,0 – 39,9
Obesidade classe III	≥ 40,0

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 1998.

IMC: índice de massa corporal

Na avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes, a idade e o gênero precisam ser considerados, sendo necessário utilizar curvas de IMC para idade (Tabelas 2 e 3). Em 2016, estima-se que 41 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos estavam acima do peso ou com obesidade e, na faixa etária entre 5 e 19 anos, esse número era superior a 340 milhões no mundo (OMS, 2017).

Tabela 2. Classificação do estado nutricional estabelecido pela curva de índice de massa corporal para idade e sexo em crianças menores que 5 anos

Estado nutricional	Escore Z do IMC
Magreza acentuada	< -3
Magreza	< -2 e ≥ -3
Peso adequado	≤ +1 e ≥ -2
Risco de sobrepeso	≤ +2 e ≥ +1
Sobrepeso	≤ +3 e ≥ +2
Obesidade	> +3

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2006.

IMC: índice de massa corporal.

Tabela 3. Classificação do estado nutricional estabelecido pela curva de índice de massa corporal para idade em crianças e adolescentes (5 a 19 anos de idade)

Estado nutricional	Escore Z do IMC
Magreza acentuada	< -3
Magreza	< -2 e ≥ -3
Peso adequado	$\leq +1$ e ≥ -2
Sobrepeso	$\leq +2$ e $\geq +1$
Obesidade	$\leq +3$ e $\geq +2$
Obesidade grave	$> +3$

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2007.

IMC: índice de massa corporal.

1.1 MECANISMOS ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE

Múltiplos fatores são relacionados com o acúmulo de peso e a influência de cada fator varia entre os indivíduos. É bem sabido que a população humana atual é resultado da seleção natural aos tempos de escassez de alimentos. Assim, existe uma vulnerabilidade biológica que predispõe a maior ingestão de alimentos, além de melhor aproveitamento dos mesmos, através de uma maior capacidade de estocar o excesso de calorias ingeridas como gordura. A genética determina características físicas individuais, como cor da pele, dos olhos, mas também pode influenciar em comportamentos e preferências, os quais também terão influência social e cultural (FORESIGHT, 2018).

Para se determinar o efeito da genética na obesidade, os estudos mais básicos são aqueles realizados com pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, que em algumas situações foram criados juntos (com compartilhamento de ambiente) ou separados (sem compartilhamento de ambiente). Esses estudos mostram que a concordância de obesidade entre gêmeos monozigóticos é de 90% e em dizigóticos este número atinge 50%. Através de cálculos de correlações intrapares, os estudos concluem que a genética é responsável por cerca de 70% da determinação do IMC e, em número semelhante, pelo aparecimento da obesidade (HAWORTH, 2008).

Embora a relação da genética com a obesidade seja real, ela não é simples. Os casos de obesidade decorrente de mutação em um único gene (obesidade monogênica) ou de defeitos cromossômicos (obesidade relacionada com síndromes genéticas) são raros na população geral. Na população em geral, são descritas variantes em diversos genes com efeitos discretos que se somam de forma heterogênea nas pessoas, justificando a variabilidade individual em resposta aos estímulos ambientais para ganho de peso, como sedentarismo e/ou ingestão calórica elevada. Assim, algumas pessoas serão mais influenciadas pelo ambiente, enquanto outras terão uma influência genética maior como causa da obesidade (CASTILLO, 2017).

A disponibilidade na qualidade e quantidade dos alimentos vem se modificando em paralelo aos números de pessoas com obesidade, ocorrendo aumento no tamanho das porções, maior consumo de alimentos industrializados altamente palatáveis e com menor capacidade de saciar, diminuição das refeições realizadas em casa e aumento do consumo de refeições rápidas e bebidas açucaradas. Em conjunto, essas mudanças determinam maior ingestão calórica diária, o que desequilibra positivamente o balanço energético (PIERNAS, 2011). No outro lado da balança, o gasto de energia com atividade física diminuiu com a revolução industrial e tecnológica, somada ao aumento da violência urbana que limita atividades externas e deslocamentos físicos (KOHL, 2012).

Além da genética, alimentação e atividade física, muitos outros fatores vêm sendo descritos como promotores de obesidade. Estes vão desde fatores biológicos, como vírus e bactérias intestinais, a físicos e químicos, como ambientes termoneutros e poluição do ar, além de outros influenciadores fisiológicos, tais como uso de medicamentos com ação no sistema nervoso central (SNC) e alterações do sono (MCALLISTER, 2009).

1.2 MECANISMOS DE FOME E SACIEDADE

A manutenção do estoque de gordura corporal é regulada no SNC, onde se originam as sensações de fome e saciedade e onde o tônus do sistema nervoso simpático é modulado, permitindo maior ou menor gasto de energia. Atualmente, para melhor compreensão, o estudo do apetite é dividido em homeostático e hedônico. Embora essa regulação seja complexa e ainda não totalmente esclarecida, o entendimento desses conhecimentos disponíveis é essencial para se compreender porque, para os pacientes com obesidade, é difícil perder peso e mais difícil ainda manter o peso perdido. Essa compreensão reduz o preconceito não apenas com o tratamento, mas especialmente o preconceito sofrido pelas pessoas com obesidade em todas as esferas da sociedade, onde lamentavelmente se incluem os serviços de saúde (PONT et al., 2017).

O apetite homeostático é aquele responsável pela manutenção da vida, quando a fome decorre da necessidade fisiológica. Ele tem início da regulação no núcleo arqueado do hipotálamo, região do SNC onde chegam precocemente informações da periferia do organismo, especialmente os hormônios gastrointestinais e do tecido adiposo, como a leptina, que determinam redução da fome, e funcionam como uma resposta à ingestão de alimentos que deflagrou sua secreção. A grelina, produzida no estômago, é o único hormônio produzido na periferia que determina aumento da fome e sua secreção antecede as refeições. A inibição da fome ocorre pela ação dos hormônios ativando neurônios que produzem proopiomelanocortina (POMC) e o transcrito relacionado à cocaína e anfetamina (CART), e inibindo neurônios que produzem a proteína

relacionada ao gene agouti (AGRP) e o neuropeptídeo Y. Enquanto os dois primeiros possuem efeito anorexígeno, os dois últimos aumentam a fome. Esses hormônios atuarão em regiões cerebrais superiores, com sua sinalização chegando até a região cortical onde a sensação de fome é percebida. Esse circuito foi estabelecido a partir de modelos animais com deficiência ou resistência à ação da leptina, hormônio produzido no tecido adiposo que é o principal sinalizador do estoque de gordura corporal para o cérebro (SCHWARTZ, 2000).

O apetite hedônico representa a busca de alimentos que independe da necessidade, estando relacionado com sensações de prazer e/ou conforto. O apetite hedônico tem três componentes: *learning* (aprendizado de alimentos que dão prazer), *liking* (condicionamento para consumo de alimentos que promovam sensação de prazer) e *wanting* (busca pelos alimentos que promovam sensação de prazer). A regulação desse processo envolve regiões do SNC relacionadas com a memória e, principalmente, a região do sistema límbico, onde são processadas informações de prazer e recompensa (YU, 2015).

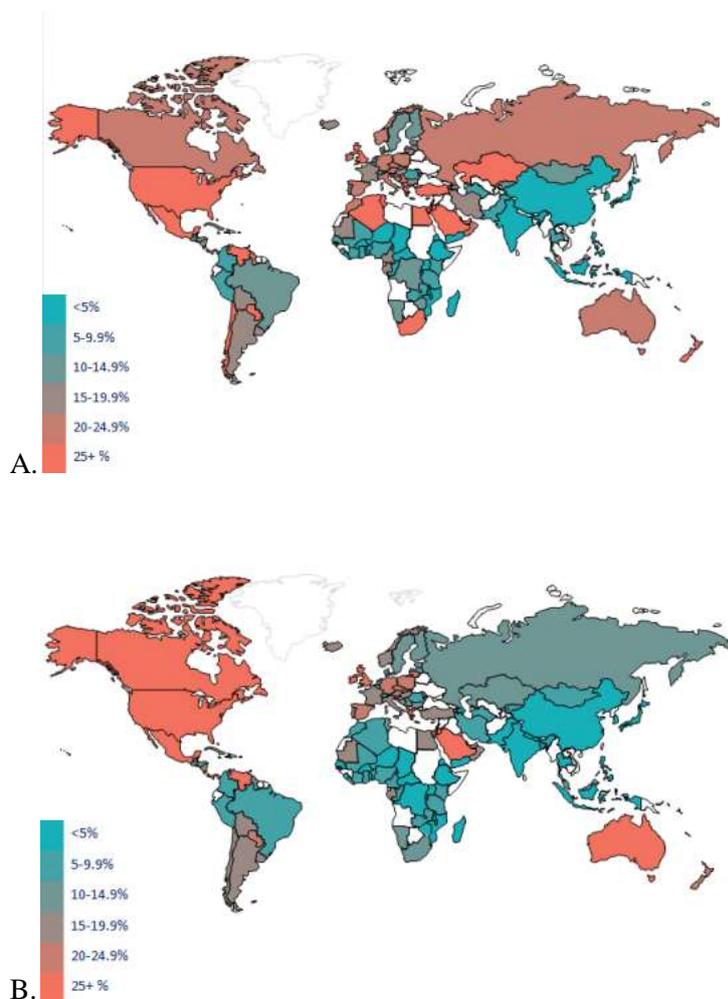
É essencial saber que em pessoas com obesidade a regulação do apetite está modificada. Estudos em modelos animais mostram no núcleo arqueado, local primário de regulação de apetite homeostático, a presença de processo inflamatório, inclusive com cicatrização e perda de neurônios, além de redução da POMC, peptídeo anorexígeno, o que pode explicar o comportamento alimentar diferenciado das pessoas com excesso de peso. Atualmente, não se sabe se esse dano é permanente e não é possível verificar o mesmo nem sua extensão em humanos, uma vez que o núcleo arqueado é muito pequeno, não podendo ser identificado em exames de ressonância magnética funcional, e, obviamente, não são possíveis exames anatomopatológicos. Tais alterações podem contribuir para o caráter recidivante da obesidade. As alterações celulares ocorrem antes do desenvolvimento do excesso de peso, ainda durante o consumo alimentar excessivo, especialmente de gordura saturada, daí a importância de se considerar estratégias de prevenção rígidas, quanto ao consumo indiscriminado de alimentos, quanto a quantidade e qualidade (LEE, 2012).

1.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A prevalência de obesidade aumenta em todos os países do mundo, incluindo o Brasil. Uma estimativa realizada com dados de 195 países pelo Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde da Universidade de Washington, nos Estados Unidos, apontou que 2,2 bilhões de pessoas (30% da população mundial) apresentam excesso de peso, sendo que 700 milhões de pessoas sofrem de obesidade (GLOBAL BURDEN OF DISEASE 2015 OBESITY COLLABORATORS, 2017).

A *World Obesity Federation*, no seu sítio eletrônico disponibiliza mapa com as prevalências da obesidade em homens e mulheres no mundo (Figura 1).

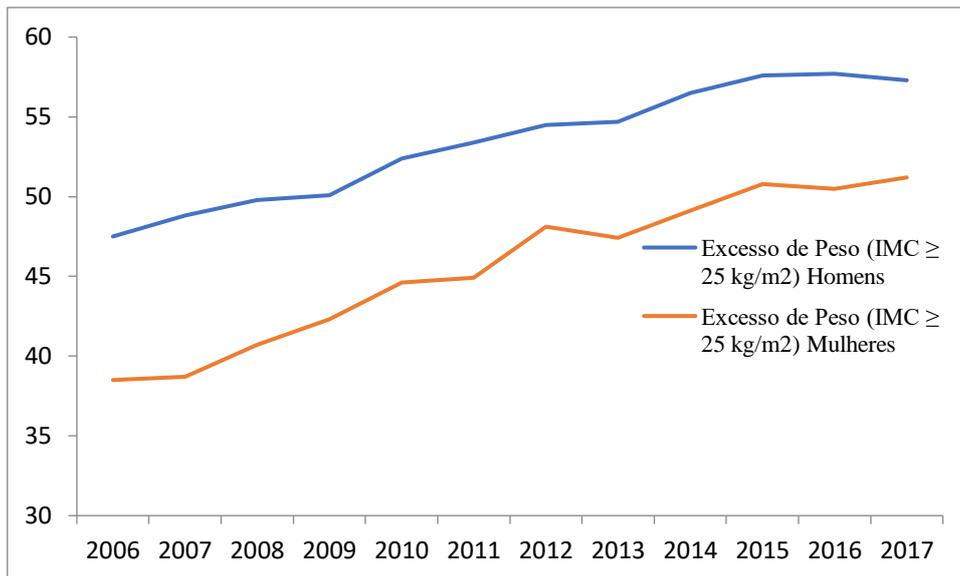
Figura 1. Prevalência mundial de obesidade por país em mulheres (A) e homens (B)



Fonte: World Obesity Federation.

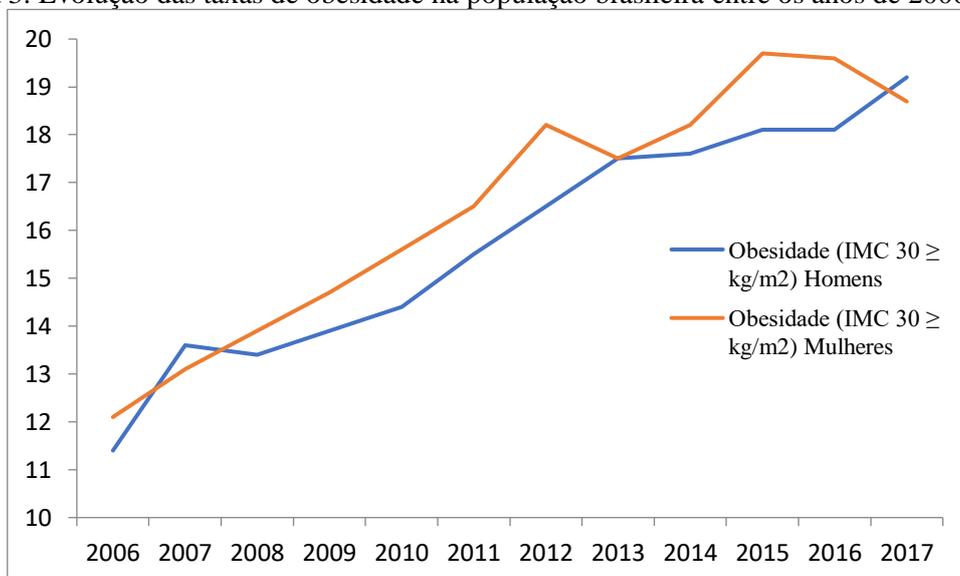
No Brasil, segundo dados do VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), pesquisa nacional realizada anualmente nas capitais brasileiras pelo Ministério da Saúde, a frequência de excesso de peso observada na população adulta foi de 54,0%, enquanto que a de obesidade foi de 18,9% em 2017. Os números atuais são impressionantes, mas o crescimento dos mesmos é motivo de extrema preocupação, uma vez que são crescentes desde 2006, a partir de quando o excesso de peso e a obesidade elevam-se anualmente em 1,14% e 0,67%, respectivamente. A evolução das taxas de excesso de peso e obesidade na população brasileira está exposta nas figuras 2 e 3 (VIGITEL, 2017).

Figura 2. Evolução das taxas de excesso de peso na população brasileira entre os anos de 2006 e 2017



Fonte: VIGITEL, 2017.

Figura 3. Evolução das taxas de obesidade na população brasileira entre os anos de 2006 e 2017



Fonte: VIGITEL, 2017.

A Pesquisa de Orçamentos Familiares foi o um levantamento domiciliar realizado em todo território nacional, realizado em 2009. No mesmo, a prevalência de excesso de peso e obesidade foram 48% e 16,9%, respectivamente (Figura 4) (POF, 2009). Mais recentemente, a Pesquisa Nacional de Saúde, outro levantamento também domiciliar, identificou uma frequência de excesso de peso e obesidade de 56,% e 20,8%, respectivamente (PNS, 2013), um dado relevante por mostrar percentuais superiores aos dados do VIGITEL de 2017.

Figura 4. Prevalência de obesidade por regiões do Brasil, conforme Pesquisa de Orçamentos Familiares (2009)



Fonte: POF, 2010; Abeso, 2019.

1.4 IMPACTO DA OBESIDADE NA SAÚDE DAS PESSOAS

Classicamente, a obesidade está associada com aumento do risco para doenças metabólicas, como diabetes melito tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia. Em conjunto, tais doenças aumentam o risco cardiovascular e a mortalidade. No entanto, o número de malefícios desencadeados ou agravados pela obesidade é muito maior, sendo relatadas até 190 comorbidades. As condições instalam-se de acordo com a predisposição individual, podendo algumas pessoas apresentar doenças respiratórias, enquanto outras sofrerão mais com problemas articulares, embora a presença de múltiplas doenças associadas seja comum (YUEN, 2016).

A obesidade aumenta o risco de diversos tipos de câncer, além de reduzir o diagnóstico de câncer, a resposta ao tratamento oncológico e se relacionar com maior índice de recidiva das neoplasias (LAUBY-SECRETAN, 2016).

Além do efeito negativo importante na saúde, a obesidade determina piora da qualidade de vida, diminuição da produtividade, levando a comprometimento profissional e pessoal

(FINKELSTEIN, 2010). Indivíduos com obesidade são preteridos aos de peso normal, mesmo possuindo melhor currículo profissional, além de receberem salários mais baixos (SARI, 2018).

Assim, a obesidade não apenas determina o aparecimento de diversas outras doenças, mas também dificulta o tratamento das mesmas, além de reduzir a qualidade e a expectativa de vida.

A morbimortalidade associada com o sobrepeso ou a obesidade é conhecida da classe médica há mais de 2000 anos (OMS, 2017). A obesidade é uma doença crônica que está aumentando em prevalência em adultos, adolescentes e crianças e agora é considerada uma epidemia global. A avaliação de um paciente com sobrepeso ou obesidade deve incluir avaliação clínica e laboratorial, para caracterizar a gravidade do paciente, direcionando-o para um tratamento adequado.

1.4.1 BENEFÍCIOS DA PERDA DE PESO EM PESSOAS COM OBESIDADE

Uma vez que a obesidade leva a várias doenças e problemas sociais, conseqüentemente os benefícios da perda de peso são inúmeros, destacando-se a redução na incidência de diabetes ou melhora do controle metabólico em indivíduos com diabetes e obesidade, a redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e vários tipos de câncer, a melhora da qualidade de vida e, muito importante, a redução na mortalidade geral (MA et al., 2017).

O importante estudo Look AHEAD demonstrou que os indivíduos com obesidade e diabetes que atingiram as maiores perdas de peso em 1 ano, mesmo seguida de uma certa recuperação, mantiveram os efeitos metabólicos benéficos na observação de 4 anos) (Look AHEAD Study Group, 2016). Estes resultados sugerem um legado positivo com a perda de peso inicial significativa, mesmo se parcialmente recuperada. Os autores concluem que atingir maiores perdas iniciais de peso, mesmo que seguida de certa recuperação, deve ser fortemente encorajada em pacientes com excesso de peso e com DM2.

A efetividade do tratamento não farmacológico da obesidade é baixa e variável dependendo do critério considerado (perda 5 ou 10%, manutenção do peso perdido, baixa taxa de reganho) (Look AHEAD Study Group, 2016; ANDERSON et al., 2001). Isso ocorre possivelmente pelas dificuldades na adesão às mudanças do estilo de vida em longo prazo (alimentação e atividade física), além dos diversos mecanismos fisiológicos endógenos que dificultam a manutenção da perda de peso e contribuem para o reganho de peso (AVANELL et al., 2004).

O tratamento da obesidade com sibutramina é capaz de induzir maiores perdas de peso do que o tratamento não farmacológico, conforme será apresentado na revisão da literatura, além do efeito sobre a manutenção do peso perdido em até 2 anos após tratamento prévio. Apesar de não existirem estudos de muito longo prazo com sibutramina demonstrando diminuição dos eventos clínicos “maiores” (eventos cardiovasculares, diabetes), outros estudos observacionais e estudos com intervenções não farmacológicas em que os indivíduos atingiram perdas de peso significativas foram capazes de demonstrar redução na incidência de DM2.

1.4.2 PERDA DE PESO E INCIDÊNCIA DE DIABETES MELITO TIPO 2

A literatura científica já demonstrou claramente que a incidência de DM2 aumenta em paralelo ao aumento do peso corporal (GREENWAY, 2015; COLDTZ et al. 1995). O risco relativo (RR) de um indivíduo com obesidade desenvolver DM2 é o maior entre todas as outras comorbidades associadas ao excesso de peso, conforme demonstrado em metanálise (RR 6,74; IC95% = 5,55–8,19 para homens e RR 12,41; IC95% = 9,03–17,06 para mulheres) (GUH et al., 2009).

O clássico estudo *Diabetes Prevention Program* (DPP) demonstrou uma redução de 58% na incidência de DM2 em 3 anos em indivíduos que alcançaram uma perda de peso média de 5,5 Kg e foram tratados com modificações do estilo de vida em comparação ao grupo sem intervenção (DPP RESEARCH GROUP, 2002). A perda de peso reduziu a incidência de DM2 de forma semelhante em todos os grupos étnicos, ambos os sexos, para todas as idades e para vários níveis de atividade física, e independente do grau de obesidade inicial. A perda de aproximadamente 5 Kg do peso corporal já se associou com uma redução de 55% no risco de diabetes em população de alto risco e maiores reduções de casos são esperadas com perdas de peso mais significativas (HAMMAN et al., 2006).

Revisões sistemáticas recentes avaliaram as intervenções para redução na incidência de DM2 em indivíduos com obesidade e outras condições de risco para diabetes e são descritas as seguir.

Galavitz et al. (2018) sintetizaram e compararam o efeito da modificação do estilo de vida (aumento na atividade física e modificação dietética para perda de peso) no mundo real como estratégia para prevenir a incidência de diabetes em populações de alto risco (pré-diabetes, obesidade, certas etnias) e demonstraram que em estudos controlados a incidência cumulativa de diabetes foi de 9% entre os participantes da intervenção e 12% entre os controles (redução risco absoluto redução = 3%). Observaram redução de 38% na incidência de DM2 (OR 0,62; IC95% = 0,44 - 0,87) nos estudos em que o IMC médio dos participantes era >30 kg/m².

Gletcher et al. (2018) realizaram revisão sistemática com metanálise de intervenções de modificação do estilo de vida para prevenção de DM2 em populações com pré-diabetes, incluindo estudos de custo-efetividade dos programas de intervenção. A análise de 16 ECRs mostrou que a progressão para DM2 foi menor no grupo intervenção após 1 ano (4% vs. 10%, RR 0,46 [IC95% = 0,32, 0,66]) e 3 anos (14% vs. 23%, RR 0,64 [IC95% = 0,53, 0,77]). Embora com grande variação entre os estudos, os melhores resultados foram observados para grupos com maior perda de peso. Os estudos econômicos mostraram que os custos por QALY foram menores quando os benefícios da intervenção no estilo de vida foram analisados no horizonte de tempo ao longo da vida, comparado a apenas o período de intervenção (três anos) ou a modelagem durante um período de dez anos, e também para intervenções em menores faixas etárias.

Sonya Haw et al. (2017) estimaram os efeitos a longo prazo de diferentes estratégias farmacológicas e não farmacológicas de prevenção do DM2. Foram incluídos na metanálise 43 estudos (19 estudos com medicamentos; 19 estudos com MEV e 5 estudos com a combinação de medicamentos com MEV). A redução do RR para o desenvolvimento de diabetes foi de 39% (RR 0,61; IC95% = 0,54 - 0,68) para as intervenções de MEV em 19 estudos com duração média de 2,6 anos e de 36% para as intervenções com medicamentos (RR 0,64; IC95% = 0,54 - 0,76) em 21 estudos com duração média de 3,1 anos. As taxas de incidência de diabetes foram de 5,4 casos por 100 pessoas no grupo de intervenção farmacológica, em comparação com 9,4 casos por 100 pessoas-ano no grupo controle (RD 4,0; IC95% = 2,3-5,7). No geral, 25 pessoas precisariam ser tratadas para prevenir 1 caso de diabetes. As intervenções com medicamentos para perda de peso alcançaram uma redução do RR de 63% (RR 0,37; IC95% = 0,22 - 0,62). É fundamental ter em mente que em todas as intervenções, a perda de peso pareceu ser o principal fator associado à redução da progressão da diabetes. Sendo estimado que para cada quilo de peso perdido houve uma redução adicional de 7% no risco de progressão para diabetes.

1.4.3 QUALIDADE DE VIDA E OBESIDADE

Muitos estudos já demonstraram os efeitos da obesidade e perda de peso sobre a qualidade de vida, estado funcional e bem estar (UI-HAQ et al., 2013), porém há um número menor de evidências sobre os efeitos da obesidade e perda de peso nas preferências por estados de saúde. As medidas de preferências ou utilidades são informações necessárias para análises de custo-utilidade de qualquer intervenção em que se deseja incluir efeitos sobre qualidade de vida como parte das consequências dessas intervenções.

Kolotkin et al. (2017) realizou uma revisão sistemática explorando a relação entre obesidade, perda de peso e qualidade de vida. Demonstraram que em todas as populações, a obesidade estava

associada a menor qualidade de vida e a relação entre perda de peso e melhora da mesma foi consistentemente demonstrada após cirurgia bariátrica, talvez devido a uma perda de peso maior que a média em comparação com outros tratamentos, porém a melhora da qualidade de vida também foi evidente após a perda de peso não cirúrgica.

Para investigar o efeito de mudanças no IMC sobre as preferências individuais sobre os estados de saúde, Hakin et al. (2002) avaliaram 402 indivíduos com obesidade em diferentes graus após o tratamento com orlistate ou placebo tratados na atenção primária. Foi utilizada uma escala visual analógica para obtenção do estado de saúde que posteriormente foi convertida em um escore de utilidade (*time trade-off score*). Esse método de avaliação já havia sido utilizado previamente em outras análises econômicas, mas até então, nenhum estudo sobre o efeito da perda de peso havia sido publicado. A redução de uma unidade no IMC ao longo de um período de 1 ano foi associada a um ganho de 0,017 em utilidades. O grupo de indivíduos com $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$ e DM2 foi o que apresentou maior ganho de utilidade para uma determinada alteração no IMC ao longo de 1 ano. Foi feita análise de sensibilidade para testar as incertezas dos resultados e consideraram que os resultados das estimativas do caso base foram conservadores. Os autores ressaltaram que a análise utilizou os resultados de um estudo longitudinal de 1 ano, não sendo possível extrapolar os efeitos da redução de peso em longo prazo, havendo necessidade de mais pesquisas.

Dennett et al. (2008) realizou uma revisão da literatura sobre estudos que avaliaram o impacto do peso corporal e da perda de peso (excluindo estudos de cirurgia bariátrica) sobre os valores de utilidades. A maioria dos estudos mostra os escores de utilidade estratificados pelo IMC e usam análises de regressão para atribuir a diferença em escores de utilidade a diferenças de peso, e geralmente assumem que uma mudança constante na utilidade ocorre com uma mudança de uma unidade no IMC. Diferentes metodologias foram utilizadas, sendo que os escores de utilidade obtidos usando a técnica de Standard Gamble foram geralmente maiores do que aqueles usando o *time trade-off* ou o EQ-5D. A magnitude da perda de peso e o IMC inicial são as variáveis que mais alteraram os valores de utilidades.

Muitos estudos avaliando preferências/utilidades relacionadas à perda de peso foram realizados em populações com obesidade submetidas à cirurgia bariátrica. Havendo uma perda de peso significativamente maior do que com os tratamentos não cirúrgicos da obesidade, Picot et al. consideraram que esses valores de utilidade não devam ser utilizados em análises econômicas de tratamentos farmacológicos (PICOT et al., 2009).

Samsa et al. (2001) demonstrou a relação entre perda de peso e melhora da qualidade de vida em indivíduos tratados com sibutramina (4 ECRs, 555 indivíduos com obesidade e DM2,

dislipidemia ou hipertensão arterial). Quanto maior a perda de peso, maior o ganho em qualidade de vida, porém mesmo perdas de peso consideradas modestas (5 – 10%) foram associadas com ganhos significativos na qualidade de vida.

1.5 TRATAMENTO DA OBESIDADE

O tratamento da obesidade é motivo de diretrizes em vários países do mundo, as quais foram analisadas por Reis et al. (2018), que avaliaram a qualidade das diretrizes clínicas para o tratamento da obesidade em adultos aplicando o instrumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II). No estudo foram incluídas 9 diretrizes da Europa, 6 da América do Norte, 3 da América Latina, 1 da Ásia e 1 da Oceania, além de uma da *World Gastroenterology Organisation*. As principais recomendações para o tratamento da obesidade apresentadas nas diretrizes com melhor classificação são apresentadas no quadro.

As diretrizes que atingiram a maior pontuação na análise de Reis et al. (2018) foram as da Austrália, do Reino Unido e da Argentina, onde a sibutramina não é comercializada.

As diretrizes australianas, assim como as demais, sugerem como base do tratamento as modificações de estilo de vida, podendo se associar medicamento ou cirurgia bariátrica. Na Austrália, a recomendação de tratamento medicamentoso indica o orlistate para pacientes adultos com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² na presença de comorbidades. Na ocasião da elaboração do documento, em 2013, o orlistate era a única medicação aprovada para o tratamento da obesidade e não foi considerado custo-efetivo, aventando-se a possibilidade de o mesmo ser custo-efetivo para pacientes com diversas comorbidades (AUSTRÁLIA, 2013).

Em 2014, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido publicou as suas diretrizes para obesidade. O tratamento recomendado inicialmente é dieta, atividade física e mudança comportamental. Na falência da abordagem inicial, recomenda-se o tratamento medicamentoso para pacientes com idade ≥ 12 anos. O uso de medicamentos para pacientes com idade inferior pode ser utilizado em casos excepcionais na presença de comorbidades graves. Na faixa etária pediátrica o tratamento medicamentoso deve ser iniciado apenas em serviços especializados, que possuam equipe multidisciplinar, mas a manutenção do mesmo pode ser realizada em serviços de atenção primária que compartilhem o mesmo protocolo de atendimento. O uso de medicamento em adultos é indicado para pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 28 kg/m² na presença de comorbidades, quando o paciente não responder as mudanças de estilo de vida. O tratamento medicamentoso deve ser mantido somente se após 3 meses de uso o paciente perder

pelo menos 5% do peso. As diretrizes do NICE também consideram o tratamento cirúrgico da obesidade para pacientes com IMC ≥ 40 kg/m² ou entre 35 e 40kg/m² na presença de comorbidades (REINO UNIDO, 2014).

O Ministério da Saúde argentino publicou em 2012 o *Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos*. A recomendação de abordagem das pessoas com obesidade, a semelhança das diretrizes da Austrália e do Reino Unido, é baseada em mudanças de estilo de vida, podendo ser indicado o uso de orlistate ou cirurgia bariátrica (ARGENTINA, 2012).

<p>Intervenções Dietéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução da ingestão calórica em 500 a 1000 Kcal • Redução da ingestão calórica por restrição alimentar (ingestão calórica e tipo de alimento inespecífico) • Dietas de muito baixo valor calórico, sob supervisão médica
<p>Intervenções comportamentais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia cognitivo-comportamental
<p>Atividade física</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 minutos de atividade física por semana • 150 – 300 minutos de atividade física por semana • Exercício aeróbico
<p>Intervenções farmacológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podem ser usadas em pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² • Orlistate – associado com intervenções de estilo de vida
<p>Intervenções cirúrgicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMC ≥ 35 kg/m² com comorbidades • IMC ≥ 40 kg/m² • Indicada após falência das outras intervenções • Discutir riscos e benefícios com os pacientes

Quadro: Recomendações para o tratamento da obesidade apresentadas em diretrizes classificadas como de melhor qualidade.

No Brasil, em 2013, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 424 que redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da rede de atenção à saúde das pessoas com doenças crônicas, e a Portaria nº 425 que estabelece o regulamento técnico, normas e critérios para o serviço de assistência de alta complexidade ao indivíduo com obesidade (BRASIL, 2013).

Todas as diretrizes apresentam recomendações semelhantes para a abordagem do paciente com obesidade: mudança de estilo de vida, seguida por tratamento medicamentoso e, após este, a cirurgia bariátrica. A efetividade na perda ponderal e na manutenção desta em longo prazo também ocorre nesta sequência, ou seja: as mudanças de estilo de vida são menos efetivas, especialmente na manutenção da perda ponderal, enquanto o tratamento cirúrgico é o mais eficaz levando a uma perda ponderal em 5 anos de cerca de 30% do peso. Por sua vez, o tratamento medicamentoso determina uma perda ponderal média de 10% do peso. Os medicamentos citados nas diretrizes variam de acordo com sua aprovação e/ou disponibilidade no país de origem (REIS, 2018; ABESO, 2014).

1.6 GASTOS RELACIONADOS COM OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Em 2016, os recursos destinados ao Sistema Único de Saúde foram da ordem de 246 bilhões de reais, considerando os aportes das três esferas de governo (BERGER, 2018). Em relação à atenção ambulatorial e hospitalar, nesse ano foram realizadas 11.513.920 internações hospitalares, a um custo de R\$ 14 bilhões e 3.986.089.710 procedimentos ambulatoriais, no total de R\$ 20 bilhões (BRASIL, 2018).

A obesidade, além de ser uma doença em si, é um fator de risco para várias doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). Destas, as cinco principais são as doenças cardíacas, DM2, acidente vascular cerebral, doenças respiratórias crônicas e câncer (OMS, 2010).

Estima-se que aproximadamente 80% das doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, DM2 e 40% dos cânceres podem ser prevenidos por meio de intervenções de baixo custo e eficazes voltadas aos principais fatores de risco (OMS, 2010). Há fortes evidências científicas de que alimentação saudável e atividade física adequada (no mínimo 150 minutos por semana) desempenham um papel importante na prevenção dessas doenças (OMS, 2010; FURTADO, 2017).

É possível afirmar que um dos maiores desafios da saúde pública no Brasil é a prevenção e o controle das DCNTs. Em 2008, 63% das 57 milhões de mortes foram atribuídas às DCNTs e a morbimortalidade relacionada a essas doenças é maior na população mais pobre (OMS, 2010; SCHMIDT, 2011), pois cerca de 80% dos óbitos ocorrem em países de rendas média e baixa. As DCNTs aumentam as dificuldades socioeconômicas nesses países, uma vez que impactam negativamente no desenvolvimento macroeconômico, sendo responsáveis por um maior custo econômico para as famílias (CANELLA, 2015) e para o sistema de saúde (OMS, 2010).

E inegável a associação entre as taxas crescentes de obesidade e o aumento dos custos com a saúde (FINKELSTEIN, 2009). Apesar dos avanços na ampliação dos recursos para a atenção básica à saúde nos últimos anos, a alocação de verbas na saúde como um todo, em termos relativos, não teve incrementos significativos, embora as necessidades e demandas cresçam exponencialmente. Deste modo, na maioria das vezes, o aumento de recursos em uma área significa diminuição de recursos em outra (BRASIL, 2018).

Embora o SUS nos últimos anos venha desenvolvendo ações voltadas para a prevenção e tratamento da obesidade (GÓMEZ, 2015), a maioria dos recursos financeiros é destinada ao tratamento cirúrgico de pacientes que apresentam obesidade classe III e obesidade classe II com comorbidades, conforme os critérios estabelecidos por meio da Portaria GM/MS nº 425/2013 - diretrizes gerais para a cirurgia bariátrica. A cobertura desta cirurgia no Brasil é bem baixa em relação à demanda. Em 2011 havia 78 estabelecimentos habilitados em 20 estados para realizar tratamento cirúrgico da obesidade no âmbito do SUS e foram realizadas 5.227 cirurgias nesse ano. Após 05 anos, este número quase dobrou e, em 2016, quase 10.000 cirurgias bariátricas foram realizadas (BRASIL, 2018).

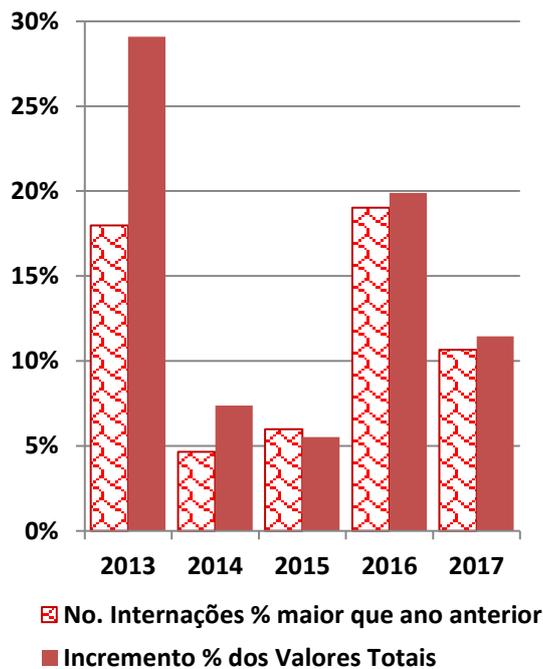
De acordo com a base de dados administrativa pública do SIH-SUS (DATASUS, 2018), a obesidade foi registrada como causa principal isolada em um número crescente de internações hospitalares, com consequente impacto financeiro também crescente no SUS (Figura 5). Esses dados não consideram as múltiplas comorbidades desencadeadas ou agravadas pela obesidade, sendo esses valores subestimados. O número de procedimentos cresceu quase 20% entre os anos de 2015 e 2016 (Figura 6). A quase totalidade dos procedimentos cirúrgicos realizados no SUS refere-se à gastroplastia com derivação intestinal (Figura 7).

Figura 5. Número de internações hospitalares, óbitos e valores gastos em reais no Sistema Único de Saúde observados em internações por obesidade



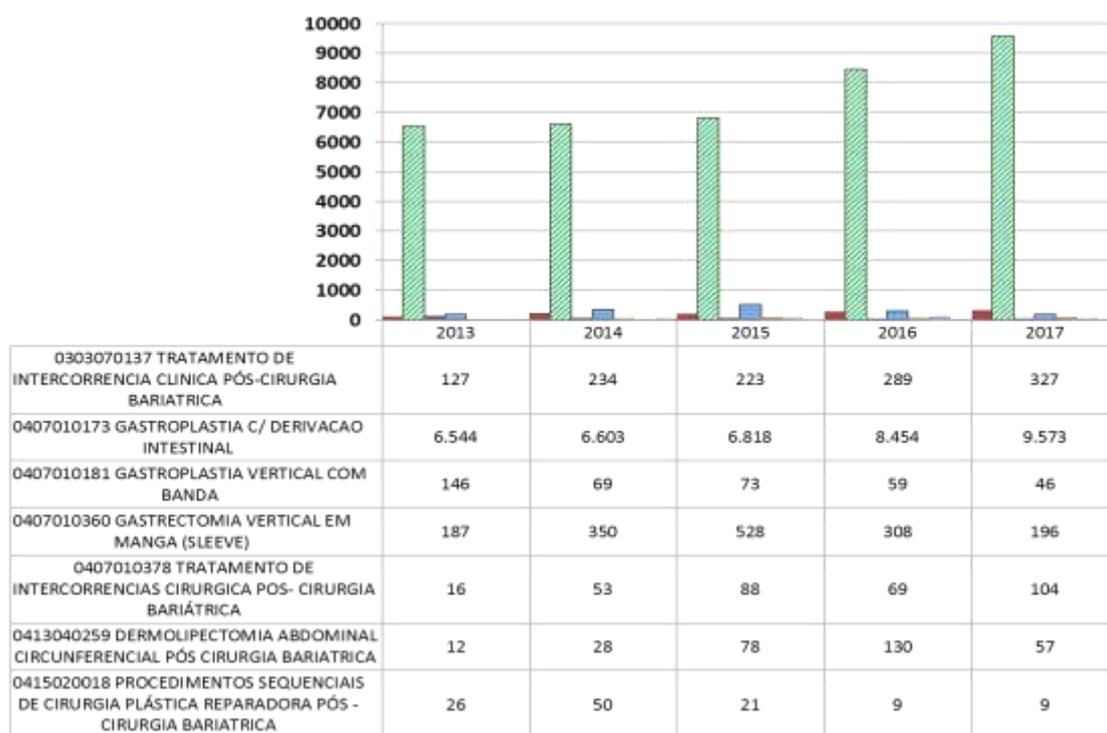
Fonte: DATASUS, 2018.

Figura 6. Variação percentual no número de internações e valores gastos em obesidade no Sistema Único de Saúde em relação ao ano anterior



Fonte: DATASUS, 2018.

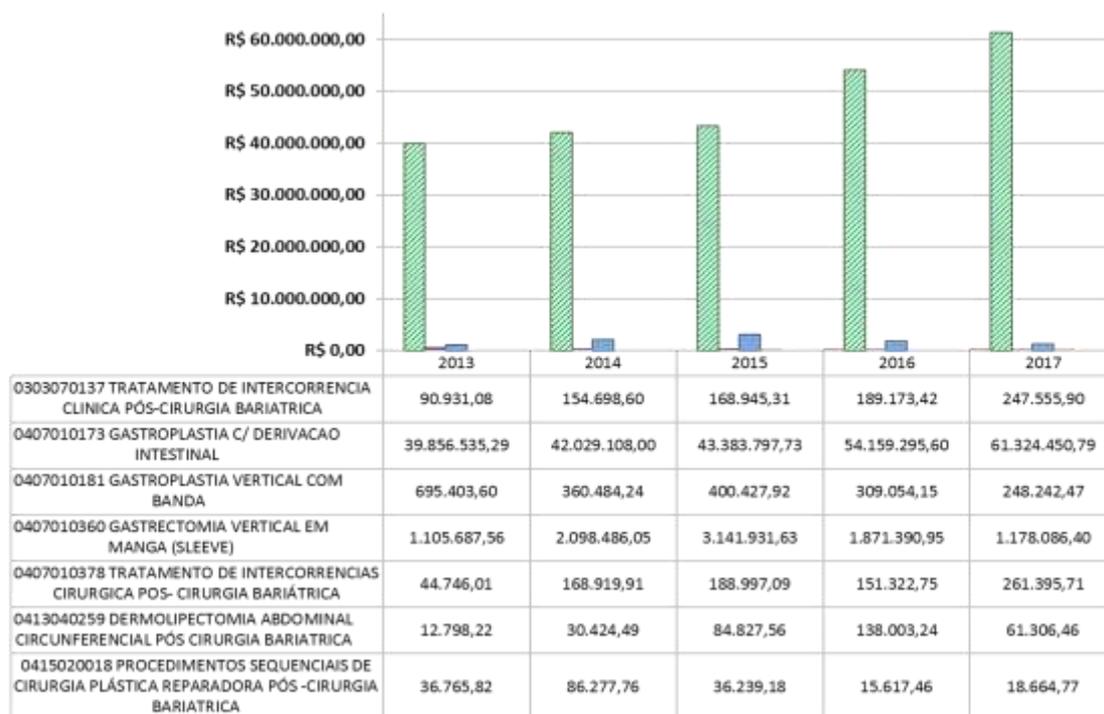
Figura 7. Número de procedimentos relacionados com tratamento da obesidade realizados no Sistema Único de Saúde brasileiro entre 2013 e 2017



Fonte: DATASUS, 2018.

É fato conhecido que o programa de assistência de alta complexidade ao indivíduo com obesidade no SUS atende um número bem pequeno de pacientes, que aguardam anos para realização do tratamento cirúrgico da obesidade. Ainda assim, os valores gastos são elevados e crescentes, com incremento de 51,4% entre 2013 e 2017, quando os gastos variaram de R\$ 41.842.867,58 a R\$ 63.339.702,50, respectivamente nos referidos anos (Figura 8).

Figura 8. Valor total anual de gastos públicos em cirurgias bariátricas e procedimentos correlatos realizados no Sistema Único de Saúde do Brasil entre 2013 e 2017



Fonte: DATASUS, 2018.

Diante do cenário atual, é fundamental que políticas públicas abrangentes e intersetoriais sejam implementadas para que medidas efetivas de prevenção da obesidade levem a redução da prevalência da mesma no Brasil.

Conforme determinado em portaria do Ministério da Saúde, o programa de assistência de alta complexidade ao indivíduo com obesidade no SUS prevê, além da assistência multidisciplinar e do tratamento cirúrgico da obesidade, o tratamento farmacológico. Este não está disponível no SUS, sendo uma lacuna na assistência que inclusive é condição para indicar o próprio procedimento cirúrgico. Se o paciente perder peso com tratamento farmacológico, ele não apenas pode deixar de ter indicação ao tratamento cirúrgico, mas também reduzirá os gastos com as diversas doenças associadas.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA – SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Para fins de prevenção e tratamento, o sobrepeso e a obesidade em adultos são definidos a partir da classificação do estado nutricional do indivíduo, estabelecido com base no IMC. É atribuição do Departamento de Atenção Básica prestar assistência terapêutica multiprofissional aos indivíduos com sobrepeso ou obesidade que apresentam IMC entre 25 e 40 kg/m², de acordo com as estratificações de risco e as diretrizes clínicas estabelecidas. Para pacientes com quadros de obesidade mais graves (IMC \geq 40 kg/m² ou IMC \geq 35 kg/m² e comorbidade associada), o SUS dispõe também do tratamento cirúrgico. Atualmente não há nenhum medicamento disponível para o tratamento da obesidade no sistema público brasileiro, embora o uso de medicamentos esteja previsto em diretrizes internacionais e nacionais, bem como, em portaria do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013).

Embora nenhum medicamento esteja disponível para os pacientes no SUS, no Brasil temos quatro medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil para o tratamento da obesidade (por nome da substância, ANVISA 2018):

Sibutramina: é o medicamento para obesidade com registrado há mais tempo no Brasil, com registro concedido em março de 1998. Atualmente, 11 fabricantes têm registro e autorização para produzi-lo, havendo 17 marcas de sibutramina no mercado brasileiro (Figura 9).

Orlistate: também chegou ao Brasil no final dos anos 90. Hoje é produzido por 10 laboratórios com pelo menos 22 registros diferentes do produto em comercialização.

Lorcasserina: registrada em 2016 pelo laboratório Eisai com o nome comercial de Belviq. Não está disponível no mercado no momento da redação deste documento.

Liraglutida: registrada no início de 2016, é uma formulação injetável e está no mercado com o nome comercial de Saxenda, registrado pelo laboratório Novo Nordisk.

Considerando que a sibutramina é eficaz e bem tolerada, quando respeitadas às contraindicações, que é um medicamento disponível no Brasil há mais de 20 anos e que possui baixo custo, a Abeso apresenta este documento à CONITEC para avaliar o acesso dos pacientes com obesidade ao tratamento com sibutramina no SUS.

Figura 9. Marcas, números de registros, fabricantes e validades de registros de opções de sibutramina aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Nome do Produto	Registro	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Vencimento
BIOMAG	105730371	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A - 60.659.463/0029-92	09/2022
CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA	112130377	BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06	07/2022
CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA	102350884	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	05/2019
CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA	167730466	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26	11/2021
CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA MONOIDRATADO	103700531	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76	11/2019
CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA MONOIDRATADO	105250074	TORRENT DO BRASIL LTDA - 33.078.528/0001-32	01/2023
CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA MONOIDRATADO	100431149	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	08/2020
CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA MONOIDRATADO	105830830	GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65	11/2021
CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA MONOIDRATADO	126750236	NOVA QUIMICA FARMACÊUTICA S/A - 72.593.791/0001-11	11/2021
GRECE	103720273	SUPERA FARMA LABORATÓRIOS S.A - 43.312.503/0001-05	08/2021
NOLIPO	103700519	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76	10/2018
SACIETTE	110130253	GLENMARK FARMACÊUTICA LTDA - 44.363.661/0001-57	07/2022
SIBUCTIL	102351111	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	12/2020
SIBUS	100430983	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	09/2022
SIGRAN	105830831	GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65	11/2021
SLENFIG	105250026	TORRENT DO BRASIL LTDA - 33.078.528/0001-32	08/2022
VAZY	135690688	EMS SIGMA PHARMA LTDA - 00.923.140/0001-31	11/2021

Fonte: Consulta de Medicamentos com Registro Sanitário Válido - ANVISA 2018.

2.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DA SIBUTRAMINA

A sibutramina age através da inibição da recaptação de noradrenalina, serotonina e dopamina. O medicamento e seus metabólitos farmacologicamente ativos não agem através da liberação de monoaminas. É uma mistura racêmica dos enantiômeros (+) e (-) do cloridrato de 1-(4-clorofenil)-N, N-dimetil- α -(2-metilpropil)-ciclobutanometanomina monoidratado, com fórmula empírica C₁₇H₂₉Cl₂NO e peso molecular 334,33 u. É um pó cristalino, branco a branco leitoso, com solubilidade em água de 2,9 mg/mL e pH 5,2. Seu coeficiente de separação em octanol-água é de 30,9 em pH 5,0.

A sibutramina é administrada por via oral para o tratamento da obesidade (IMC \geq 30 kg/m²) em associação com mudanças de estilo de vida, nas doses de 10 ou 15 mg uma vez ao dia.

As informações disponibilizadas foram extraídas da bula do medicamento em Anexo.

2.1.1 FARMACODINÂMICA

A sibutramina é um potente inibidor da recaptação de serotonina, mas exerce suas ações farmacológicas predominantemente através de seus metabólitos amino primário (M1) e secundário (M2), que são inibidores da recaptação de noradrenalina, serotonina e dopamina. Em estudos *in vitro* com tecido cerebral humano, os metabólitos M1 e M2 inibem recaptação de dopamina com uma potência três vezes menor do que a inibição da recaptação de serotonina ou noradrenalina. Em amostras plasmáticas obtidas de voluntários tratados com sibutramina foi observada inibição significativa tanto da recaptação de noradrenalina (73%) quanto da recaptação de serotonina (54%), mas sem inibição significativa da recaptação da dopamina (16%).

A sibutramina e seus metabólitos M1 e M2 não são agentes liberadores de monoaminas e também não são inibidores da monoaminoxidase. Eles apresentam baixa afinidade para receptores serotoninérgicos (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenérgicos (β ₁, β ₂, β ₃, α ₁ e α ₂), dopaminérgicos (D₁ e D₂), benzodiazepínicos e glutamatérgicos (NMDA). Em modelos animais, a sibutramina produz redução no ganho de peso corporal em ratos, o que foi atribuído ao seu impacto sobre a ingestão de alimentos, através do aumento da saciedade, mas a termogênese aumentada também contribuiu para a perda de peso. Estes efeitos foram mediados pela inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina.

As informações disponibilizadas foram extraídas da bula do medicamento em Anexo.

2.1.2 FARMACOCINÉTICA

A sibutramina é bem absorvida e sofre extenso metabolismo de primeira passagem. Os níveis plasmáticos máximos (C_{max}) foram obtidos 1,2 horas após uma única dose oral de 20 mg de sibutramina monoidratado, e a meia-vida do composto principal é de 1,1 horas. Os metabólitos farmacologicamente ativos M1 e M2 atingem C_{max} em 3 horas, com meia-vida de eliminação de 14 e 16 horas, respectivamente.

Foi demonstrada uma cinética linear nas doses entre 10 a 30 mg, sem qualquer alteração dose-dependente na meia-vida de eliminação, mas com um aumento nas concentrações plasmáticas proporcional à dose. Após doses repetidas, as concentrações no estado de equilíbrio dos metabólitos M1 e M2 são alcançadas dentro de quatro dias, com um acúmulo de aproximadamente o dobro. A farmacocinética da sibutramina e seus metabólitos em indivíduos com obesidade é semelhante àquela observada em indivíduos de peso normal.

O índice de ligação às proteínas plasmáticas da sibutramina e seus metabólitos M1 e M2 é de 97%, 94% e 94%, respectivamente. O metabolismo hepático é a principal via de eliminação da

sibutramina e de seus metabólitos ativos M1 e M2. Outros metabólitos (inativos) M5 e M6 são excretados principalmente através da urina, com proporção urina:fezes de 10:1.

Estudos com microsossomos hepáticos *in vitro* mostraram que o CYP3A4 é a principal isoenzima do sistema citocromo P450 responsável pelo metabolismo da sibutramina. *In vitro* não houve indicação de uma afinidade com CYP2D6, que possui uma baixa capacidade enzimática, estando envolvido em interações farmacocinéticas com várias substâncias. Outros estudos *in vitro* mostraram que a sibutramina não apresenta efeito significativo sobre a atividade das principais isoenzimas P450, incluindo CYP3A4. Foi demonstrado que as enzimas do citocromo P450 envolvidas no posterior metabolismo do metabólito M2 são CYP3A4 e CYP2C9. Embora não existam dados até o momento, é provável que o CYP3A4 também esteja envolvido no posterior metabolismo do metabólito M1.

As informações disponibilizadas foram extraídas da bula do medicamento em Anexo.

2.2.2 CONTRAINDICAÇÕES PARA O USO DA SIBUTRAMINA

Conforme a bula, a sibutramina é contraindicada em pacientes com:

- Histórico de DM2 com pelo menos 1 outro fator de risco (i.e., hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual do tabagismo, nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria).
- História de doença arterial coronariana (angina, história de infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório). A sibutramina é contraindicada em pacientes com hipertensão inadequadamente controlada (>145/90 mmHg).
- Idade acima dos 65 anos.
- História ou presença de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia.
- Hipersensibilidade conhecida à sibutramina ou a qualquer outro componente da fórmula.
- Recebendo inibidores da monoamino-oxidase. É recomendado um intervalo de pelo menos duas semanas após a interrupção antes de iniciar o tratamento com sibutramina.

- Recebendo outros medicamentos de ação central para a redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos.
- IMC menor que 30 kg/m².

As informações disponibilizadas foram extraídas da bula do medicamento em Anexo.

3. SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE– PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

O objetivo deste parecer técnico-científico é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a segurança, eficácia, efetividade e custo do uso de sibutramina no tratamento da obesidade em pacientes adultos sem doença cardiovascular que apresentem obesidade refratária ao tratamento não farmacológico.

Para a elaboração do relatório, estabeleceu-se a pergunta estruturada na Figura 10.

Figura 10. Pergunta estruturada para elaboração do parecer técnico-científico da sibutramina

População	Pacientes adultos com obesidade refratária ao tratamento não farmacológico e que não apresentem fatores de risco cardiovasculares
Intervenção (tecnologia)	Sibutramina
Comparação	Tratamento convencional, sem medicamentos.
Parâmetros de desfechos	Segurança Eficácia
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados Ensaio clínico controlado

Pergunta:

A sibutramina é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com obesidade refratária ao tratamento não farmacológico e que não apresentem doença cardiovascular?

3.1 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS

A literatura científica sobre a sibutramina foi revisada de maneira sistemática por dois pesquisadores nas bases MedLine da *National Library of Medicine* do *National Institutes of Health*; *Cochrane Central Register of Controlled Trials* da *International Cochrane*

Collaboration; Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde (LILACS) da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME); lista de periódicos científicos CAPES/MCT e MEC; e entre as publicações indexadas pelas bases Embase e Ovid com subscrição e acesso pleno na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo mediante as duas estratégias da condição clínica (segurança e efeito) e do ponto de vista econômico (custos) descritas nos critérios de inclusão (Apêndice I).

3.1.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ARTIGOS

Os principais *critérios de inclusão* de estudos para este parecer foram: revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados e ensaios clínicos controlados. Foram incluídos artigos com o nome do princípio ativo, sibutramina, uso em humanos, uso terapêutico ou efeitos colaterais ou custos, indicação utilizando os termos *obesity OR weight loss* em humanos, tipo de publicação (selecionadas apenas metanálises e estudos clínicos randomizados controlados com placebo, restringindo-se aos idiomas português, espanhol, inglês ou francês), sem restringir período, sexo ou grupos etários.

Foi realizada a busca selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo. Todos os artigos com estes critérios de inclusão foram recuperados em texto pleno e, a seguir, realizada a leitura do artigo completo. Foram selecionados e incluídos os artigos pertinentes ao tema de interesse.

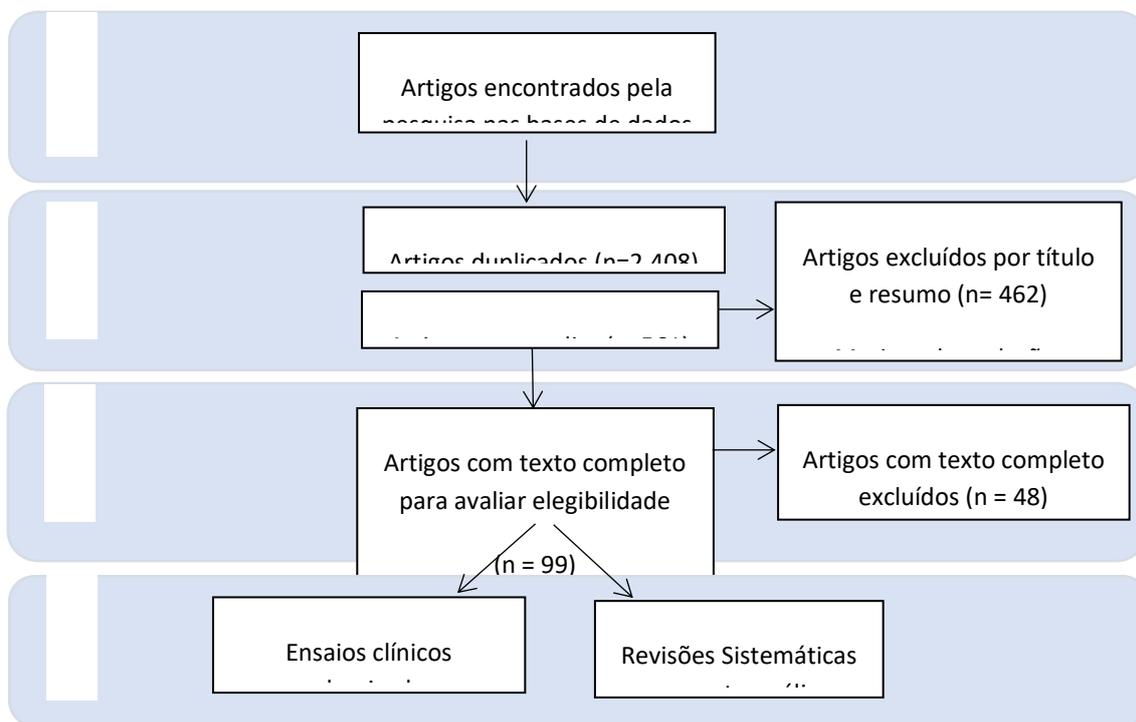
Foram considerados *critérios de exclusão* publicações tais como registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e II, além de relatos ou séries de casos. As citações duplicadas foram excluídas, bem como artigos que não preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos para a revisão da literatura e artigos que não tinham relação com o tema da revisão.

3.2 DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DISPONÍVEIS

Foram encontrados 2.969 artigos sobre sibutramina e obesidade [*sibutramine[All Fields] AND obesity[All Fields]*], dentre eles, 77 revisões sistemáticas, mas apenas 10 específicas e com metanálises, e 189 estudos clínicos randomizados controlados. Desta literatura foram selecionadas 41 publicações de estudos randomizados controlados com placebo do uso de

sibutramina no tratamento da obesidade para esta revisão sistemática (Apêndice I). A Figura 11 apresenta o fluxograma da seleção de artigos

Figura 11. Fluxograma com etapas da revisão sistemática sobre uso de sibutramina no tratamento da obesidade



3.3 RESUMOS DESCRITIVOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES

3.3.1 PERFIL DE SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DA OBESIDADE

A revisão sistemática realizada por Johansson *et al.*, em 2009, avaliou a probabilidade de interromper o tratamento em decorrência de efeitos colaterais em ensaios clínicos com orlistate, sibutramina e rimonabanto. Foram pesquisados artigos entre os anos de 1990 a 2008, que fossem ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, com duração de 12 a 24 meses e realizados em adultos. Um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para estimar taxas de risco agrupadas, diferenças de risco e número necessário para causar dano (NNH). Um total de 28 estudos foi incluído (16 com orlistate, 7 com sibutramina e 5 com rimonabanto). As razões de risco para descontinuação devido a efeitos colaterais foram significativamente mais elevadas para rimonabanto (2,00; IC95% = 1,66 - 2,41) e orlistate (1,59; IC95% = 1,21 - 2,08), mas não para sibutramina (0,98, IC95% = 0,68 - 1,41). Comparado com placebo, a diferença de risco foi a maior

para o rimonabanto (7%, IC95%: 5 - 9%; NNH = 14, IC95% = 11 - 19), seguido pelo orlistate (3%, IC95%: 1 - 4%; NNH = 39, IC95% = 25 - 83), enquanto nenhuma diferença significativa foi observada para a sibutramina (0,2%, IC95% = -3 a 4%; NNH = 500). Os efeitos colaterais mais comuns que levaram à descontinuação foram gastrointestinais para orlistate (40%) e psiquiátricos para rimonabanto (47%). Em conclusão, os medicamentos analisados para perda de peso diferem acentuadamente em relação ao risco de descontinuação devido a efeitos colaterais, bem como nas causas subjacentes desses eventos.

Uma metanálise para avaliar o efeito da sibutramina na pressão arterial e na perda de peso foi realizada por Kim et al. (2003). Vinte e um estudos randomizados, controlados com placebo, duplo-cegos com sibutramina foram incluídos. O tamanho do efeito da sibutramina na variação de peso foi de -1,00 (IC95%: -1,17 - -0,84) e nas alterações da PAS e PAD foram de 0,16 (IC95%: 0,08 - 0,24) e 0,26 (IC95%: 0,18 - 0,33), respectivamente. Na análise de subgrupo, os tamanhos do efeito da sibutramina na perda de peso foram maiores quando a dose foi maior ou igual a 15 mg. Os tamanhos do efeito no aumento da PAS foram significativamente maiores quando o peso corporal inicial era maior ou igual a 92 kg e a idade era menor que 44 anos. Da mesma forma, os tamanhos de efeito no aumento da PAD foram significativamente maiores quando o peso inicial foi maior ou igual a 92 kg. Apesar da sibutramina apresentar um grande efeito na perda de peso, os autores alertaram que como a pressão arterial aumentou pouco, mas significativamente, a sibutramina deve ser usada com cautela em pacientes com pressão arterial limítrofe ou alta.

Horvath et al. (2008) investigaram os efeitos de dietas, medicamentos e intervenções invasivas para redução de peso em desfechos relevantes e na pressão arterial em indivíduos com hipertensão. Pacientes submetidos a dietas para perda de peso, orlistate ou sibutramina apresentaram diminuição do peso corporal de forma mais eficaz do que os pacientes recebendo tratamento usual ou placebo. A redução da pressão arterial foi maior nos pacientes tratados com dietas (PAS= -6,3 mmHg; PAD = -3,4 mmHg) ou orlistate (PAS = -2,5 mmHg; PAD = -2,0 mmHg). A PAS aumentou com o tratamento com sibutramina (+3,2 mmHg). Em pacientes com hipertensão essencial, o tratamento com dieta ou orlistate reduziu o peso corporal e a pressão arterial. Embora o tratamento com sibutramina tenha reduzido o peso corporal, neste estudo não foi observada redução da pressão arterial.

Siebenhofer et al. (2016) avaliaram os efeitos a longo prazo da redução do peso corporal com medicamentos em adultos com hipertensão arterial em todas as causas de mortalidade, morbidade cardiovascular e efeitos colaterais (incluindo redução do peso corporal, variações na PAS e na PAD, total de efeitos colaterais graves, saídas do estudo devido a efeitos colaterais, e total de efeitos colaterais não graves). Foram incluídos os ensaios clínicos randomizados em adultos

hipertensos com pelo menos 24 semanas de duração, que compararam intervenções farmacológicas de longo prazo para perda de peso com placebo. Um total de nove estudos que comparam orlistate, sibutramina ou fentermina/topiramato com placebo. A incidência de efeitos colaterais gastrointestinais foi maior naqueles participantes tratados com orlistate que com placebo. Os efeitos colaterais mais frequentes com sibutramina foram boca seca, constipação e cefaleia, enquanto com a associação de fentermina e topiramato esteve mais associada com boca seca e parestesia. Nos participantes que usaram orlistate, sibutramina, ou fentermina/topiramato, foi observada maior redução de peso corporal do que nos participantes dos grupos de cuidados habituais ou placebo. Orlistate reduziu a PAS em comparação com placebo em -2,5 mmHg (IC95% = -4,0 - -0,9 mmHg) e a PAD em -1,9 mmHg (IC95% = -3,0 - -0,9 mmHg). A sibutramina aumentou a PAD em comparação ao placebo em +3,2 mmHg (IC95% = +1,4 - +4,9 mmHg). O único estudo que investigou a associação de fentermina com topiramato sugeriu que a mesma reduziu a pressão arterial. Em conclusão, em pessoas com pressão arterial elevada, orlistate e sibutramina reduziram o peso corporal em um grau semelhante, enquanto que com fentermina/topiramato a redução do peso corporal foi maior. Nos mesmos ensaios, orlistate e fentermina/topiramato reduziram a pressão arterial, enquanto a sibutramina aumentou.

A revisão sistemática realizada por Norris et al. (2005) avaliou a eficácia da farmacoterapia para perda de peso em adultos com DM2. Os ensaios randomizados controlados onde o tratamento farmacológico foi usado como principal estratégia para perda de peso entre os adultos com DM2 foram incluídos. Os efeitos foram combinados usando um modelo de efeitos aleatórios. Foi encontrado um número suficiente de estudos para uma síntese quantitativa de fluoxetina, orlistate e sibutramina. Vinte e dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos na revisão, com um total de 296 participantes para fluoxetina, 2036 para orlistate e 1047 para sibutramina. A farmacoterapia produziu reduções modestas no peso dos pacientes com fluoxetina (5,1 kg, IC95% = 3,3 - 6,9) durante o seguimento de 24 a 26 semanas; orlistate 2,0 kg (IC95% = 1,3 - 2,8) em 12 a 57 semanas de acompanhamento e sibutramina 5,1 kg (IC95% = 3,2 - 7,0) em 12 a 52 semanas de seguimento. A redução da hemoglobina glicada foi modesta, mas significativamente reduzida com fluoxetina e orlistate. Os efeitos colaterais gastrointestinais foram comuns com orlistate; tremor, sonolência e sudorese com fluoxetina e, palpitações, com sibutramina. Alguns estudos com desenhos variáveis com outras drogas foram identificados, sendo verificada diminuição significativa no peso três em estudos com mazindol, um com fenetrazina e dois com fentermina.

Em suma, as revisões sistemáticas para avaliar a segurança da sibutramina documentam que a mesma pode estar associada a um aumento da pressão arterial. Esse achado é inerente ao mecanismo de ação da medicação, que se dá também por via noradrenérgica. Uma vez que as elevações nesses parâmetros clínicos são discretas, elas não são impeditivas para sua utilização.

No entanto, a avaliação dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca deve ser realizada antes e durante o tratamento com sibutramina. Em estudos comparativos com outros medicamentos para perda de peso, como o orlistate, por exemplo, a sibutramina foi superior em termos de tolerabilidade em alguns estudos.

3.3.2 PERDA DE PESO E MELHORA DA SAÚDE

Padwal et al. (2003) realizaram revisão sistemática para avaliar e comparar a eficácia e segurança de medicamentos registrados para obesidade em ensaios clínicos controlados, randomizados e duplo-cegos, com pelo menos um ano de duração. Foram selecionados os estudos randomizados controlados duplo-cegos, para perda de peso e manutenção de peso com medicamentos para obesidade aprovados que 1) recrutaram pacientes adultos com excesso de peso ou com obesidade, 2) incluíram um grupo controle com placebo ou comparação entre dois ou mais medicamentos para obesidade 3) utilizaram análise de intenção de tratar, e 4) tiveram um período mínimo de acompanhamento de um ano. O desfecho primário da análise foi a perda de peso. Dos oito medicamentos para obesidade investigados, apenas os ensaios com orlistate e sibutramina preencheram os critérios de inclusão, sendo onze estudos com orlistate (n = 6021) e cinco estudos de sibutramina (n = 929). As taxas de abandono foram, em média, de 33% durante a fase de perda de peso nos estudos com orlistate e de 43% a 48% nos estudos com sibutramina. Todos os pacientes receberam orientações para modificação do estilo de vida. Na metanálise por modelo de efeitos aleatórios, os pacientes tratados com orlistate perderam 2,7 kg (IC95% = 2,3 - 3,1) e os pacientes com sibutramina 4,3 kg (IC95% = 3,6 kg - 4,9), quando comparados com aqueles em uso de placebo, após um ano de seguimento. O número de pacientes que atingiram 10% ou mais de perda de peso foi de 12% (IC95% = 8% a 16%) maior com orlistate e 15% (IC95% = 4% a 27%) maior com sibutramina. Os resultados da manutenção da perda de peso foram semelhantes. Orlistate causou efeitos colaterais gastrointestinais e a sibutramina foi associada a pequenos aumentos na pressão arterial e na frequência cardíaca. Os autores concluíram que os estudos avaliando a eficácia em longo prazo dos medicamentos para obesidade eram limitados ao orlistate e sibutramina. Ambas as drogas parecem ser modestamente eficazes na promoção da perda de peso; no entanto, a interpretação foi limitada por altas taxas de abandono.

Arterburn et al. (2004) realizaram revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança da sibutramina em 29 estudos com 03 a 12 meses de seguimento. As diferenças médias na perda de peso, sibutramina menos placebo, para os ensaios de 3 meses e 1 ano foram de 2,78 kg (IC95%: 2,26 - 3,29 kg) e 4,45 kg (IC95%: 3,62 - 5,29 kg), respectivamente. Os ensaios de 06 meses foram estatisticamente heterogêneos, e evidências de viés de publicação foram encontradas. Um estudo demonstrou que a sibutramina mantém a perda de peso melhor do que o placebo em 2 anos. A

sibutramina foi associada a aumentos modestos na frequência cardíaca, pressão arterial e pequenas melhorias nos níveis de colesterol e triglicerídeos e, entre pacientes diabéticos, pequenas melhorias no controle glicêmico. Não havia evidência direta de que a sibutramina reduzia a morbidade ou mortalidade associada à obesidade. A sibutramina foi eficaz na promoção da perda de peso e associada com melhoria nos fatores de risco cardiovascular e metabólico.

Rucker et al. (2007) atualizaram as revisões sistemáticas realizadas por Padwal et al. (2003) e Arterburn et al. (2004) e avaliaram 30 estudos com duração de um a quatro anos: 16 com orlistate (n = 10.631 participantes), 10 com sibutramina (n = 2.623) e quatro com rimonabanto (n = 6.365). Destes, 14 ensaios eram novos e 16 haviam sido previamente identificados. As taxas de abandono observadas foram em média de 30%-40%. Comparado com o placebo, o orlistate reduziu o peso em 2,9 kg (IC95% 2,5 kg - 3,2 kg), a sibutramina em 4,2 kg (IC95%: 3,6 kg - 4,7 kg) e o rimonabanto em 4,7 kg (IC95%: 4,1 kg - 5,3 kg). Os pacientes que receberam tratamento medicamentoso ativo foram significativamente mais propensos a atingir limiares de perda de peso de 5% e 10%. O orlistate reduziu a incidência de diabetes e melhorou as concentrações de colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade, pressão arterial e controle glicêmico em pacientes com diabetes, mas aumentou as taxas de efeitos colaterais gastrointestinais e concentrações ligeiramente reduzidas de lipoproteína de alta densidade. A sibutramina melhorou as concentrações corrigidas de colesterol HDL e triglicerídeos. O rimonabanto melhorou as concentrações de colesterol e triglicérides de lipoproteína de alta densidade, pressão arterial e controle glicêmico em pacientes com diabetes, mas aumentou o risco de transtornos de humor. Os autores também concluíram que o orlistate, a sibutramina e o rimonabanto reduzem o peso modestamente, têm efeitos diferentes nos perfis de risco cardiovascular e têm efeitos adversos específicos.

Uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados comparando diretamente medicamentos para perda de peso aprovados na União Europeia foi realizada por Neovius et al. (2008). Oito estudos incluindo 885 pacientes foram encontrados comparando a perda de peso com orlistate e sibutramina, enquanto nenhum estudo com o rimonabanto foi encontrado. Os estudos tiveram seguimento de 3 a 12 meses, com mediana de duração de 7 meses. Quatro dos sete estudos comparando sibutramina e monoterapia com orlistate mostraram que a sibutramina foi significativamente mais eficaz para perda de peso, enquanto os três restantes apresentaram equivalência. A diferença média ponderada na perda de peso foi de 2,2 kg (IC 95% = 0,5 - 3,9) favorecendo a sibutramina. Três estudos avaliaram orlistate e sibutramina como terapia combinada, e em dois foi observado que terapia combinada é significativamente melhor que o orlistate isolado, mas não melhor do que a sibutramina isolada. Com base nestes dados de comparação direta de sete estudos randomizados, a sibutramina parece ser significativamente

mais eficaz na perda de peso do que o orlistate. Isso está de acordo com evidências indiretas de metanálises anteriores, em que os respectivos compostos foram comparados com placebo. Apenas quatro estudos relataram a taxa de abandono, e a taxa de risco combinada foi de 0,6 (IC95%: 0,3 - 1,4) indicando menor abandono na terapia com sibutramina. Essas informações, juntamente com a compreensão das propriedades clínicas de cada medicamento, devem auxiliar na seleção da medicação adequada para a obesidade.

O *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) avaliou a eficácia e a custo-efetividade de medicamentos em pacientes com obesidade. A revisão sistemática da literatura foi realizada para orlistate, sibutramina e rimonabanto (Ara et al., 2012; Gray et al., 2012). Os dados de eficácia foram obtidos de artigos identificados na revisão sistemática da literatura e utilizados na metanálise. Os dados usados para embasar as transições para comorbidades relacionadas à obesidade foram obtidos do *General Practice Research Database* (GPRD). Os resultados das análises foram utilizados no modelo econômico, que foi complementado por dados da *Health Survey for England* e outros dados específicos do Reino Unido obtidos da literatura. As bases de dados bibliográficas eletrônicas foram pesquisadas em janeiro de 2009. Os estudos com orlistate, sibutramina ou rimonabanto comparados com aconselhamento sobre estilo de vida e/ou exercício (tratamento padrão), placebo ou metformina foram incluídos. Ao todo 94 estudos envolvendo 24.808 indivíduos foram incluídos na metanálise clínica. Oitenta e três ensaios incluíram dados sobre variação de peso, 41 sobre variação do IMC e 45 e 36 estudos relataram perda de peso corporal de 5% e 10%, respectivamente. Em 3 meses, o orlistate reduziu o peso em 2,65 kg (IC95% = 4,00 kg - 1,31 kg). No caso da sibutramina, após 12 meses de uso, a dose de 15 mg resultou em uma redução de peso maior, 6,35 kg *versus* 5,42 kg, comparada com a dose de 10 mg. O rimonabanto reduziu o peso em 11,23 kg aos 3 meses e 4,55 kg aos 12 meses. Recomendações para mudança de estilo de vida por si só também reduziram o peso aos 6 e 12 meses, mas foram menos eficazes do que as intervenções farmacológicas. No geral, os resultados mostraram que as intervenções medicamentosas ativas são todas eficazes na redução do peso e do IMC em comparação com o placebo. Os autores ressaltaram que, em geral, a qualidade dos dados dos ensaios incluídos foi baixa, com relato inadequado de erros-padrão e desvios-padrão. Além disto, uma vez que a revisão clínica não conseguiu incluir todos os possíveis comparadores de intervenções para modificar estilo de vida, por falta de dados, a inclusão destes comparadores foi, portanto, limitada a apenas os ensaios incluídos em uma das intervenções medicamentosas ativas.

Os resultados dos modelos de risco para comorbidades relacionadas com o IMC utilizando dados do GPRD mostraram aumentos consistentes no risco com o aumento do IMC. Ajustes para os principais fatores de confusão, como idade, sexo e tabagismo foram estatisticamente significativos em todos os modelos de risco. Aplicando modelos lineares para estimar as

trajetórias do IMC, foi observado que existe um aumento médio do IMC de 0,040 por ano para homens e mulheres em diabéticos, além de 0,175 para mulheres e 0,145 homens na em pessoas sem diabetes.

Em 2011, uma revisão sistemática sobre o efeito da sibutramina e do orlistate na perda de peso, qualidade de vida e seus efeitos adversos em adolescentes com obesidade foi realizada por García Díaz et al. (2011). Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados de sibutramina e três de orlistate. Sibutramina e orlistate mostraram redução no IMC significativamente maior que o placebo. A perda de peso com essas drogas foi maior do que com placebo. Apenas um ensaio avaliou a qualidade de vida. A incidência de efeitos colaterais foi semelhante para a sibutramina e placebo, exceto para taquicardia. As reações adversas mais comuns associadas com orlistate foram gastrointestinais. Em curto prazo, sibutramina e orlistate em combinação com dieta hipocalórica e mudanças no estilo de vida em adolescentes com obesidade levaram a maior perda de peso que terapia dietética e comportamental isolada.

Os estudos que avaliaram o efeito da sibutramina na melhora da saúde relatam que a mesma é eficaz na perda de peso e na melhora do perfil metabólico.

3.4 RESUMOS DESCRITIVOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS

Quarenta e um estudos clínicos avaliando eficácia e segurança da sibutramina em comparação com placebo foram identificados com os métodos descritos acima. A descrição de cada estudo, em ordem cronológica crescente segue abaixo, categorizada separadamente apenas os estudos com populações de pacientes hipertensos, diabéticos, dislipidêmicos, com transtorno de compulsão alimentar e adolescentes. A tabela estruturada com os dados de cada um está apresentada no Apêndice II.

3.4.1 ESTUDOS CLÍNICOS EM ADULTOS COM OBESIDADE

Weintraub et al. (1991) avaliaram a segurança e eficácia da sibutramina, em doses de 5 e 20 mg, em comparação com placebo, em estudo duplo-cego, para a perda de peso. O tratamento medicamentoso foi adicionado à dieta hipocalórica, modificação de comportamento e exercício físico. Os participantes possuíam 130% a 180% do peso ideal de acordo com sexo e idade. A perda de peso após 8 semanas de medicação foi: $1,4 \pm 2,1$ kg (n = 19) com placebo; $2,9 \pm 2,3$ kg (n = 18) com 5 mg de sibutramina; e $5,0 \pm 2,7$ kg (n = 18) com 20 mg de sibutramina ($p < 0,05$ sibutramina, 5 e 20 mg, versus placebo; $p < 0,05$ sibutramina, 20 mg versus 5 mg). Este estudo mostrou que existe uma relação dose-efeito significativa. Cinco participantes abandonaram o estudo antes da conclusão, todos por causa de efeitos colaterais; um em uso de placebo, um em

uso de 5 mg de sibutramina e três em uso de 20 mg de sibutramina. Problemas no sono foram relatados por oito participantes em uso de sibutramina, sendo sete com a dose de 20 mg e um com a dose de 5 mg. Seis dos 21 participantes que receberam 20 mg se queixaram de irritabilidade, impaciência incomum ou inquietação. A sibutramina, 5 e 20 mg, adicionada a um programa multimodal, ajudou os participantes a perder peso.

Bray et al. (1996) realizaram um estudo clínico, duplo-cego, comparado como placebo, com duração de 24 semanas onde um grupo de 173 pacientes foi randomizado para o tratamento com sibutramina nas doses de 1, 5, 10, 15, 20 ou 30 mg/dia e placebo. Houve uma redução dependente da dose no peso corporal, sendo as doses de 10, 15, 20 e 30 mg significativamente mais eficazes que o placebo. Quando os medicamentos foram descontinuados, os pacientes recuperaram o peso, como esperado. Os efeitos colaterais foram geralmente leves e foram mais evidentes no grupo tratado com a dose mais alta. Este estudo sugeriu que a sibutramina poderia ser um medicamento útil para o tratamento da obesidade.

O estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar os efeitos de redução de peso e tolerabilidade de doses diárias de 5, 10 e 15 mg de sibutramina foi realizado por Hanotin et al. (1998). Após um período inicial de uma semana, os pacientes foram randomizados para receber placebo ou sibutramina durante 12 semanas. Orientações sobre dieta e modificação comportamental foram fornecidas e um seguimento de mais quatro semanas foi realizado depois de descontinuado o tratamento. Os 235 pacientes com idades entre 18 e 65 anos e IMC entre 27 e 40 kg/m² foram incluídos. Os participantes foram avaliados quanto a peso, altura, circunferência da cintura e do quadril, história médica, avaliação da fome, saciedade, apetite e desejo por alimentos doces, salgados e carboidratos, exames laboratoriais padrões, pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma (ECG). A perda de peso ao final do estudo foi de 1,4 ± 0,5 kg para o placebo (n = 59), 2,4 ± 0,5 kg para 5 mg de sibutramina (n = 56), 5,1 ± 0,5 kg para 10 mg de sibutramina (n = 59) e 4,9 ± 0,5 kg (n = 62) para 15 mg de sibutramina. A diferença observada entre os grupos placebo e 10 mg e 15 mg foi estatisticamente significativa a partir da segunda semana (P <0,01), não havendo diferença significativa entre esses grupos de sibutramina. A porcentagem de pacientes com perda > 5% do peso corporal inicial foi maior nos pacientes em uso de 15 mg (55%) e 10 mg de sibutramina (49%) do que para o tratamento com placebo (19%), (P <0,001). Durante o período duplo-cego, 41 pacientes (17%) abandonaram o estudo e 168 pacientes (71%) relataram 453 efeitos colaterais. A incidência e tipo de efeito colateral, bem como as taxas de desistência, não foram significativamente diferentes entre os grupos. Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, em relação às mudanças na pressão arterial sistólica e diastólica, mas houve um aumento significativo na frequência cardíaca (cerca de 4 batimentos por minuto), observado em pacientes que receberam 10 ou 15 mg de sibutramina,

comparados com placebo ($P < 0,001$). Estes dados demonstram perda de peso relacionada à dose com sibutramina por até 12 semanas em pacientes com obesidade. Doses de 10 mg e 15 mg, uma vez por dia, mostraram ser igualmente eficazes, bem toleradas e significativamente mais eficazes do que o placebo.

Rolls et al. (1998) realizaram um estudo duplo-cego, controlado por placebo, para examinar se o efeito da sibutramina no peso corporal poderia ser em parte ou apenas devido a redução na ingestão diária de alimentos. Doze mulheres com obesidade (IMC entre 30,5 e 41,9 kg/m²) receberam três tratamentos: placebo, 10 ou 30 mg de sibutramina por 14 dias, com intervalos de 14 dias entre eles. Nos dias 7 e 14, as participantes foram ao laboratório para ingerir as refeições (café da manhã, almoço e jantar) para que a ingestão diária de energia e macronutrientes, bem como avaliação de fome e saciedade pudessem ser avaliadas. Reduções significativas ocorreram na ingestão de alimentos (gramas e energia) durante o período de estudo de 14 dias. No dia 7, o grupo em uso de 30 mg de sibutramina reduziu significativamente o consumo em 1.762 kJ (redução de 23% em relação ao grupo placebo), e no 14º dia, tanto o grupo com 10 mg quanto o grupo com 30 mg de sibutramina reduziram significativamente o consumo comparado com placebo (10 mg redução de 19% [1.490 kJ] e 30mg redução de 26% [2.079 kJ]). No dia 7, o consumo percentual de carboidratos aumentou significativamente com a dose de 30 mg (56,7%) em comparação com a do placebo (51,4%), com uma diminuição da ingestão de gordura (27,8% para 24%). Os resultados mostraram que a sibutramina reduziu o consumo calórico em mulheres com obesidade que não estavam tentando perder peso.

Após a aprovação da sibutramina pela *Food and Drug Administration* como um agente para perda de peso, Seagle et al. (1998) realizaram um ensaio clínico randomizado para avaliar os efeitos da sibutramina (10 ou 30 mg/dia) sobre o peso corporal e gasto energético de repouso (GER), e esclarecer se ela atua no consumo calórico, no gasto energético ou em ambos. Quarenta e quatro mulheres com sobrepeso foram randomizadas para 03 grupos: placebo (n = 15), sibutramina 10 mg/dia (n = 15) ou sibutramina 30 mg/dia (n = 14). Todos os indivíduos foram orientados a consumir uma dieta de 1.200 kcal/dia durante 8 semanas enquanto recebiam sibutramina ou placebo. O GER foi avaliado por calorimetria indireta no início, 03 horas após a primeira dose de sibutramina (ou placebo) e no final do período de 08 semanas de perda de peso. A sibutramina reduziu o peso corporal em relação ao placebo, mas não houve diferença entre a perda de peso entre as duas doses de sibutramina. Não foram observadas diferenças significativas no GER entre pacientes recebendo sibutramina ou placebo, quer após 03 horas da dose, quer após 08 semanas de tratamento. Após o período de perda de peso, todos os grupos foram retirados da medicação e mantiveram o peso estável por mais 04 semanas. O GER foi medido novamente e não foi diferente entre os grupos. O fato de não haver alteração no GER quando a sibutramina foi interrompida

sugere que a droga não o afeta diretamente. Em resumo, enquanto a sibutramina mostrou ser um agente efetivo de perda de peso ao longo de 08 semanas, não houve evidências de aumento do GER.

Bray et al. (1999) relataram um estudo de 24 semanas com variação de dose para determinar o efeito da sibutramina no peso corporal de pacientes com obesidade. Sete centros clínicos rastrearam 1.463 pacientes com obesidade e randomizaram 1.047 para uma das 06 doses de sibutramina (1, 5, 10, 15, 20 ou 30 mg) ou placebo uma vez ao dia. Dos 1.047 pacientes randomizados, 683 completaram o estudo. Um período de duas semanas com placebo foi usado para iniciar um programa padronizado de dieta, atividade física e mudanças no estilo de vida. A perda de peso foi relacionada à dose e estatisticamente significativa *versus* placebo ($p < 0,05$) em todos os pontos de tempo para as doses de 5 a 30 mg/dia de sibutramina. Na semana 24, a perda de peso percentual em relação a linha de base para os participantes foi de: 1,2%, 2,7%, 3,9%, 6,1%, 7,4%, 8,8% e 9,4%, respectivamente para placebo, 1, 5, 10, 15, 20 e 30 mg de sibutramina. A perda de peso alcançada na semana 4 foi preditiva da perda de peso na semana 24. Os pacientes que perderam peso demonstraram um aumento no colesterol da lipoproteína de alta densidade e reduções nos triglicerídeos séricos, colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade e ácido úrico. Pequenos aumentos médios na pressão arterial e na frequência cardíaca (com considerável variabilidade individual) foram observados nos pacientes tratados com sibutramina. Os efeitos colaterais mais frequentes foram boca seca, anorexia e insônia. Ou seja, a sibutramina administrada uma vez ao dia por 24 semanas na fase de perda de peso do tratamento para obesidade não complicada produziu perda de peso relacionada à dose e foi bem tolerada.

Um estudo clínico prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, foi realizado por Fanghänel et al. (2000) para avaliar a segurança e eficácia de sibutramina 10 mg, uma vez por dia em pacientes com obesidade durante um período de 6 meses. Foram incluídos 109 pacientes com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), de ambos os sexos e com idade entre 16 e 65 anos. No estudo foram medidos: peso corporal, IMC, circunferência da cintura e relação cintura/quadril, histórico médico, avaliação da saciedade, da fome e de adesão à dieta, avaliações laboratoriais padrões, pressão arterial, frequência cardíaca e ECG. Como resultados: 40 dos 55 pacientes no grupo de sibutramina e 44 de 54 pacientes no grupo placebo completaram o estudo. Utilizando o método da última observação levada adiante (LOCF), a perda de peso no grupo da sibutramina foi de 7,52 kg ($IC_{95\%} = 6,15 - 8,9 \text{ kg}$) e no grupo placebo foi de 3,56 kg ($IC_{95\%} = 2,41 - 4,7 \text{ kg}$). A redução no IMC foi de 3,14 kg/m^2 ($IC_{95\%} = 2,58 - 3,69$) no grupo sibutramina e 1,46 kg/m^2 ($IC_{95\%} = 0,99 - 1,93$) no grupo placebo. A redução da cintura foi de 12,51 cm ($IC_{95\%} = 9,25 - 15,77$) no grupo sibutramina e de 3,26 cm ($IC_{95\%} = 1,38 - 5,14$) no grupo placebo ($P < 0,05$ pelo teste *t* de Student pareado para todas as comparações intragrupos). Os 32 pacientes com sibutramina, que

tiveram 45 efeitos colaterais, relataram como efeitos colaterais mais frequentes boca seca (n = 19), aumento da pressão arterial (n = 5), constipação intestinal (n = 5) e taquicardia (n = 5); em comparação houve 23 pacientes com placebo que tiveram 29 efeitos colaterais, principalmente aumento da pressão arterial (n = 11) e boca seca (n = 10). Dois pacientes com sibutramina abandonaram o estudo devido aos efeitos colaterais. Assim, os autores concluíram que a sibutramina induziu redução significativa de peso corporal, IMC e cintura, mas não afetou significativamente a função cardiovascular; ou seja, a sibutramina foi bem tolerada pela maioria dos pacientes.

Outro ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, prospectivo foi realizado por Cuellar et al. (2000), para avaliar a segurança e eficácia da sibutramina 15 mg em pacientes com obesidade durante um período de 06 meses. Sessenta e nove pacientes com obesidade (IMC > 30 kg/m²), de ambos os sexos, com idade entre 16 e 65 anos entraram no estudo. Completaram o estudo 22 dos 35 pacientes no grupo sibutramina e 09 dos 34 pacientes no grupo placebo. A alta taxa de desistência no grupo sibutramina foi devida a efeitos colaterais em 03 casos, falta de eficácia (conforme julgado pelos pacientes) em 07, perda de seguimento em 02 e uso de dispositivo ortopédico em 01; em comparação, no grupo placebo, os desistentes foram atribuídos à falta de eficácia (conforme julgado pelos pacientes) em 17 casos e à perda de seguimento em 08 casos. Utilizando o método LOCF, a perda de peso no grupo sibutramina foi de 10,27 kg (IC95% = 7,66 - 13,07 Kg) e 1,26 kg (IC95% = 0,3 - 2,23 Kg) no grupo placebo. A redução no IMC foi de 4,17 Kg/m² (IC95% = 3,11 - 5,22) no grupo sibutramina e 0,53 kg/m² (IC95% de 0,13 - 0,92) no grupo placebo. A redução da circunferência da cintura foi de 12,51 cm (IC95% = 9,25 - 15,77) no grupo sibutramina e 3,26 cm (IC95% = 1,38 - 5,14) no grupo controle (P <0,05 pelo teste *t* de *Student* pareado para todas as comparações intragrupos). Vinte e três pacientes com sibutramina tiveram 34 efeitos colaterais; os efeitos colaterais foram mais frequentes no grupo sibutramina, a saber: infecções do trato respiratório superior (n = 6) e constipação intestinal (n = 6); em comparação 16 pacientes com placebo tiveram 21 efeitos colaterais. Três pacientes com sibutramina retiraram seu consentimento informado quando tiveram efeitos colaterais. Assim, os resultados mostraram que a sibutramina induziu perda significativa de peso corporal e de circunferência da cintura. A função cardiovascular não foi significativamente afetada pela sibutramina. A sibutramina foi bem tolerada pela maioria dos pacientes.

Hansen et al. (2001) pesquisaram os fatores preditivos de perda ponderal e sua manutenção no estudo Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance (STORM). O ensaio clínico randomizado multicêntrico, realizado na Europa, duplo-cego e controlado por placebo, teve como objetivo avaliar o efeito de sibutramina na promoção e manutenção da perda de peso em indivíduos com obesidade por um período de 2 anos. Um total de 605 pacientes com obesidade

(IMC = 30 - 45 kg/m²) de ambos os sexos foram incluídos em oito centros. Os pacientes foram tratados durante os primeiros 06 meses com 10 mg de sibutramina e uma dieta hipocalórica individualizada (déficit de 600 kcal/dia). Os 467 pacientes que atingiram > 5% de perda de peso após 06 meses foram randomizados na razão de 3:1 para sibutramina (10 mg/dia) ou placebo para manutenção do peso por mais 18 meses. As características individuais ao início do tratamento foram analisadas para identificar preditores de perda de peso e manutenção da perda de peso, utilizando análises de regressão e correlação simples e multivariada. Nas análises univariadas, a perda de peso aos seis meses (n = 505) foi positivamente associada ao peso corporal ao início do tratamento (r = 0,27), estatura (r = 0,18), massa livre de gordura (r = 0,21; P <0,001), massa gorda (r = 0,13; P <0,03) e taxa metabólica de repouso (r = 0,13; P <0,003). No entanto, nenhuma relação foi encontrada com idade, sexo, tabagismo, idade de início da obesidade ou número de tentativas anteriores de emagrecimento. Os mesmos preditores foram identificados para a variação de peso ao final do estudo nos pacientes que permaneceram em uso de sibutramina, enquanto nenhum preditor foi identificado naqueles que receberam placebo após a randomização. Na análise de regressão multivariada, apenas o peso corporal ao início do estudo predisse a perda de peso aos 6 meses (P <0,001). A mudança de peso aos 24 meses foi prevista pela equação = {4.34 + 0.07 * peso corporal (kg) - 4 * tratamento (sibutramina = 1, placebo = 0) - 0.06 * idade (y)}, (r² = 8%, P <0,001). Em conclusão, apenas o peso corporal ao início do tratamento mostrou-se como um importante preditor independente de perda de peso aos 6 e aos 24 meses. Como apenas 8% da variação do peso aos 24 meses pode ser explicada pelos preditores, o valor clínico desta informação foi limitado.

Wirth et al. (2001) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em 108 consultórios particulares e três ambulatórios de hospitais universitários na Alemanha. Um total de 1.102 adultos com obesidade (IMC = 30 - 40 kg/m²) foi incluído num período aberto de 4 semanas, recebendo diariamente 15 mg de sibutramina. Os pacientes que tiveram pelo menos 2% ou 2 kg de perda de peso (1.001 pacientes) foram distribuídos aleatoriamente para receber 15 mg de sibutramina continuamente ao longo das semanas 01 a 48 (n = 405), 15 mg de sibutramina intermitentemente durante as semanas 1-12, 19-30 e 37-48, com placebo durante todas as outras semanas (n = 395), ou placebo durante as semanas 5-48 (n = 201). A desfecho principal foi a perda de peso durante o período de tratamento randomizado, comparado entre os 3 grupos. A perda de peso analisada por intenção de tratar durante o período de tratamento randomizado de 44 semanas foi de 3,8 kg (4,0%) em pacientes recebendo terapia contínua (IC95% = 4,42 a - 3,20 kg), 3,3 kg (3,5%) em pacientes recebendo terapia intermitente (IC95% = 3,96 - 2,66 kg), contra um ganho de peso médio de 0,2 kg (IC95% = 0,60 - 0,94 kg) nos pacientes recebendo só placebo. Embora tenha havido uma maior perda de peso no grupo contínuo do que no intermitente, essa

diferença não foi significativa ($P = 0,28$) e os IC95% estavam dentro da faixa pré-definida de equivalência terapêutica – $0 \pm 1,5$ kg ($-1,37 - 0,28$ para a análise por intenção de tratar). A perda de peso total durante o período de 48 semanas foi de 7,9 kg e 7,8 kg nos grupos com administração de sibutramina contínua e intermitente, respectivamente, e de 3,8 kg no grupo de placebo. A redução de circunferência da cintura, níveis de triglicérides e colesterol HDL também foram influenciados positivamente pelo tratamento com sibutramina. A PAS e a PAD permaneceram estáveis nos 3 grupos. No geral, os efeitos colaterais ocorreram em frequências semelhantes em todos os grupos de tratamento, mas a proporção foi menor no grupo que recebeu terapia intermitente. Os autores concluíram que a sibutramina, administrada por 48 semanas em pacientes com obesidade, resulta em perda de peso clinicamente relevante em comparação com placebo. Em relação à eficácia, as terapias contínuas e intermitentes de sibutramina foram equivalentes e os perfis de segurança para ambos os tratamentos foram comparáveis.

O estudo SAT foi realizado por Hauner et al. (2004) na Alemanha e trata-se de um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado para avaliar o efeito de um programa de tratamento não farmacológico padronizado na atenção primária à saúde em comparação com a adição de placebo ou 15 mg de sibutramina na redução de peso a longo prazo em pacientes com obesidade com (≥ 30 e < 40 kg/m²). Participaram 33 clínicos gerais na Alemanha, que recrutaram 389 pacientes com obesidade, dos quais 362 foram randomizados. O desfecho primário foi a perda de peso na semana 54. Outros desfechos incluíram redução de: IMC, circunferência da cintura, relação cintura-quadril, pressão arterial e melhora dos lipídios no sangue. Dos 348 indivíduos com obesidade que foram analisados usando uma análise por intenção de tratar, a perda de peso média no grupo sibutramina foi de $8,1 \pm 8,2$ kg vs. $5,1 \pm 6,5$ kg no grupo placebo ($p < 0,001$). Mais sujeitos perderam mais de 5% e 10% do peso inicial com sibutramina do que com placebo ($\geq 5\%$, sibutramina: 62,6%, placebo: 41,4%, $p < 0,001$; e perda $\geq 10\%$, sibutramina: 40,8%, placebo: 19,0%, $p < 0,001$). A perda de peso foi acompanhada por melhora no perfil lipídico, em particular, aumento no colesterol HDL e diminuição nos triglicérides em jejum. Em ambos os grupos, a pressão arterial sistólica e diastólica diminuiu naqueles com hipertensão moderada e permaneceu inalterada naqueles com pressão arterial normal no início do estudo. Houve um aumento modesto na frequência cardíaca nos pacientes em uso de sibutramina (1,9 batimentos/min) vs. placebo (-0,9 batimentos/min) ($p < 0,05$). Assim, na atenção primária, os autores concluíram que a sibutramina 15 mg por dia provou ser uma droga segura e eficaz para perda de peso adicional em indivíduos com obesidade submetidos a um programa abrangente de redução de peso.

Um estudo de 03 meses, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo foi realizado por de Simone et al. (2005) para avaliar a eficácia da sibutramina (15 mg) combinada com dieta em indivíduos com obesidade, bem como sua influência na hemodinâmica, na função valvar e na

geometria e desempenho do ventrículo esquerdo (VE) do coração. Vinte e dois homens de 25 a 65 anos de idade ou mulheres na pós-menopausa foram incluídos (IMC = 30 - 40 Kg/m²), sem evidência de doenças concomitantes. O peso corporal, o IMC, a pressão arterial, a massa do VE, o débito cardíaco e a função diastólica foram medidos. O peso corporal e o IMC foram mais reduzidos no grupo com sibutramina (perda de peso de $\geq 5\%$ em 9 de 11 pacientes) do que o grupo placebo (perda de peso de $\geq 5\%$ em 5 de 9 pacientes; todos $p < 0,05$). A PAS e a PAD diminuiu de forma semelhante nos dois braços. Nenhuma diferença na frequência cardíaca média foi detectada entre os tratamentos. Os dois grupos tinham uma geometria do VE levemente diferente no início do estudo. A massa do VE diminuiu com a perda de peso, e foi maior no grupo da sibutramina ($p < 0,05$), devido à redução no tamanho da câmara do VE. O volume do débito cardíaco tendeu a ser mais reduzido no grupo sibutramina, influenciando o padrão diastólico. A relação de entrada e saída do sangue no coração tendeu a diminuir no grupo sibutramina sem alterações no tempo de relaxamento isovolumétrico e no tempo de desaceleração da velocidade de entrada. Não foi observado novo caso ou agravamento de valvopatia. Os autores concluíram que a sibutramina combinada à dieta hipocalórica, aumenta a perda de peso em indivíduos com obesidade, que as alterações de peso têm efeito positivo na redução da PA e contribuem para reduzir a massa do VE (que é o mais importante dos marcadores de doença cardiovascular pré-clínica e o mais preditor poderoso de resultados adversos).

Mathus-Vliegen et al. (2005) publicaram uma avaliação de eficácia e segurança da sibutramina na manutenção da perda de peso alcançada em pacientes com obesidade através de estudo multicêntrico, duplo-cego, com 18 meses de duração, após um período aberto inicial de 3 meses com dieta de valor calórico muito baixo. Oito centros hospitalares na Holanda, e com posterior acompanhamento na atenção básica, recrutaram o total de 221 indivíduos com obesidade, dos quais 189 foram randomizados (IMC = 36,6 kg/m², idade média de 42,6 anos). Os pacientes receberam dieta de valor calórico muito baixo e requerimento para perda $\geq 10\%$ do seu peso inicial. O total de 189 pacientes completou esta fase (perda de peso = $14,5\% \pm 3,2\%$) e foram randomizados para sibutramina 10 mg ($n = 94$) ou placebo ($n = 95$). Todos os pacientes receberam um programa recomendando dieta e exercício. O desfecho primário do estudo foi atingir 80% de manutenção do peso perdido na fase inicial no 18º mês. O desfecho secundário avaliado foi a porcentagem da perda de peso inicial mantida nos meses 6, 12, 18 e ao final do estudo. Assim, no mês 18, a razão de chances para manutenção do peso foi de 1,76 (IC95%: 1,06 a 2,93) em favor da sibutramina ($P = 0,03$). Na análise por intenção de tratar, mais de 80% da perda de peso alcançada durante a fase inicial foi mantida por 70%, 51% e 30% dos pacientes tratados com sibutramina nos meses 6, 12 e 18, respectivamente, em comparação com 48%, 31% e 20% dos pacientes tratados com placebo. As diferenças entre os grupos de tratamento foram significativas

($P \leq 0,03$) em todos os momentos. Os autores concluíram que a perda de peso alcançada com uma dieta de valor calórico muito baixo foi mantida de forma mais eficaz com a sibutramina em combinação com uma orientação dietética e exercícios do que com placebo durante um período de acompanhamento de 18 meses. A sibutramina foi bem tolerada, com um perfil de segurança consistente com o observado em outros ensaios anteriores.

Em adultos, Wadden et al. (2005) realizaram estudo de um ano, com 224 adultos com obesidade que foram aleatoriamente alocados para receber 15 mg de sibutramina por dia, entregues por um prestador de cuidados primários em oito visitas de 10 a 15 minutos cada; *versus* somente aconselhamento de modificação de estilo de vida em 30 sessões de grupo; *versus* sibutramina associada com 30 sessões de grupo de aconselhamento de modificação do estilo de vida (terapia combinada); ou sibutramina mais aconselhamento breve sobre modificação do estilo de vida realizado por um prestador de cuidados primários em oito visitas de 10 a 15 minutos cada. Todos os indivíduos receberam uma dieta de 1200 a 1500 kcal por dia e o mesmo regime de exercícios. Em um ano, os indivíduos que receberam terapia combinada perderam $12,1 \pm 9,8$ kg, enquanto aqueles que receberam apenas sibutramina perderam $5,0 \pm 7,4$ kg, aqueles tratados apenas por modificação do estilo de vida perderam $6,7 \pm 7,9$ kg, e aqueles recebendo sibutramina mais terapia breve perderam $7,5 \pm 8,0$ kg ($P < 0,001$). Aqueles no grupo de terapia combinada que frequentemente registraram sua ingestão de alimentos perderam mais peso do que aqueles que o fizeram com pouca frequência ($18,1 \pm 9,8$ kg vs. $7,7 \pm 7,5$ kg, $P = 0,04$). A combinação de medicação e modificação do estilo de vida resultou em maior perda de peso do que a medicação ou modificação do estilo de vida sozinho. Os resultados ressaltaram a importância da prescrição de medicamentos para perda de peso em combinação com (em vez de substituir) modificações no estilo de vida.

Com base em estudos de utilização de glicose, que mostraram que a termogênese induzida pela sibutramina é mediada via ativação simpática do tecido adiposo marrom, Saraç et al. (2006), realizaram um estudo usando calorimetria para avaliar os efeitos do tratamento com sibutramina na termogênese. Sessenta mulheres com obesidade foram incluídas no estudo. Os indivíduos foram divididos em 2 grupos: um grupo placebo e grupo de tratamento com sibutramina. O grupo sibutramina recebeu 10 mg de sibutramina diariamente por 12 semanas. No início e no final do período de tratamento de 12 semanas, as medições termogênicas foram realizadas com o uso de calorimetria de imersão em água. Os indivíduos foram examinados nas semanas 4, 8 e 12 do tratamento para verificar ocorrência de eventos colaterais. O IMC no grupo placebo $31,5 \pm 2,05$ kg/m² no grupo placebo, diminuiu para $30,4 \pm 2,94$ kg/m² após 12 semanas ($P = 0,07$), enquanto que no grupo sibutramina, o IMC diminuiu de $33,5 \pm 4,1$ kg/m² para $30,9 \pm 4,8$ kg/m² ($P < 0,05$). No grupo sibutramina, a resposta termogênica média mudou de um valor inicial de $1,27 \pm 0,29$

kcal/kg/h para $1,44 \pm 0,13$ kcal/kg/h após 12 semanas de tratamento. No grupo placebo, o valor de referência de base foi de $1,56 \pm 0,27$ kcal/kg/h e mudou para $1,33 \pm 0,36$ kcal/kg/h ao final de 12 semanas. Os achados deste estudo sugeriram que o tratamento com sibutramina promove a termogênese, facilitando a perda de peso, e que a calorimetria aumenta o metabolismo em repouso através de uma transferência de calor mais eficiente do corpo.

Early et al. (2007) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da sibutramina associada com dieta hipocalórica e um produto comercial de substituição de refeição na perda de peso e manutenção da perda de peso em pacientes com obesidade. Em oito centros dos Estados Unidos da América foram recrutados 148 pacientes com obesidade para tratamento abrangente de perda de peso de 3 meses (Fase I) compreendendo 10 mg de sibutramina + dieta hipocalórica (dois *shakes Slim-Fast* substitutos de refeição, uma refeição de baixa caloria: 1200 - 1500 kcal/dia). Os pacientes que apresentaram perda de peso $\geq 5\%$ do peso corporal inicial durante a Fase I (N = 113) foram randomizados para um período de 9 meses (Fase II) para sibutramina diária 15 mg + dieta hipocalórica (um substituto de refeição; duas refeições de baixa caloria: 1200-1500 Kcal/dia) ou placebo + três refeições de baixa caloria (1200-1500 kcal/d). Ambas as fases incluíram modificação de comportamento. A eficácia foi avaliada pela variação do peso corporal durante cada fase e pelo número de pacientes no desfecho de manter a perda de peso $\geq 80\%$ do peso atingido no final da Fase I. Outros desfechos incluíram mudanças nos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, efeitos colaterais e sinais vitais. A mudança de peso corporal média durante a Fase I foi de -8,3 kg ($p < 0,001$). Os pacientes randomizados para sibutramina na Fase II tiveram uma perda de peso média de -2,5 kg adicional *versus* um aumento de 2,8 kg no grupo placebo ($p < 0,001$). No final da fase II, mais pacientes com sibutramina mantiveram uma perda $\geq 80\%$ do peso perdido na fase I (85,5% vs. placebo 36,7%, $p < 0,001$). A maioria dos efeitos colaterais foi leve ou moderada, e todos os efeitos colaterais graves não foram relacionados à sibutramina. Assim, os autores concluíram que sibutramina mais dieta hipocalórica com substitutos de refeição e modificação comportamental pode ser uma estratégia segura e eficaz para perda e manutenção de peso em pacientes com obesidade.

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado para examinar a eficácia da sibutramina, juntamente com intervenções breves para a modificação de estilo de vida foi feito para avaliar a redução de peso em mulheres com obesidade e síndrome dos ovários policísticos (SOP) por Lindholm et al. (2007) em serviços de atenção primária, centros de referência e consultório particular. Quarenta e dois pacientes com SOP confirmada foram incluídas no estudo, e 34 pacientes completaram o estudo. A intervenção com sibutramina 15 mg juntamente com intervenção breve para modificação de estilo de vida, comparada com placebo e intervenção breve para a modificação de estilo de vida. O desfecho primário foi a perda de peso e os secundários

incluíram padrão menstrual e fatores de risco cardiovascular. Após 6 meses, o grupo sibutramina tinha perdido $7,8 \pm 5,1$ kg em comparação com uma perda de peso de $2,8 \pm 6,2$ kg no grupo placebo. O tratamento com sibutramina resultou em diminuições significativas na apolipoproteína B, na relação de apolipoproteína B/apolipoproteína A, triglicérides e nos níveis de cistatina C. A conclusão dos autores foi que a sibutramina em combinação com intervenção breve de estilo de vida resulta em redução significativa de peso em pacientes com obesidade e SOP. Além disso, a perda de peso com a sibutramina parece ter efeitos benéficos nos fatores de risco metabólicos e cardiovasculares.

Suplicy et al. (2014) realizaram estudo prospectivo, randomizado, controlado com placebo (PCB), em uma única instituição acadêmica, para comparar a eficácia e segurança de medicamentos de ação central no tratamento da obesidade: dietilpropiona (DEP), femproporex (FEN), mazindol (MZD), fluoxetina (FXT) e sibutramina (SIB) na promoção da perda de peso. Um total de 174 mulheres na pré-menopausa com obesidade receberam aleatoriamente DEP 75 mg (n = 28), FEN 25 mg (n = 29), MZD 2 mg (n = 29), SIB 15 mg (n = 30), FXT 20 mg (n = 29) ou PCB (n = 29), diariamente, durante 52 semanas. Dieta e atividade física foram incentivadas. Os desfechos primários foram mudanças no peso corporal e a proporção de mulheres que atingiram pelo menos 5% de perda de peso na semana 52, mediante análise por intenção de tratar. Outras medidas incluíram antropometria, segurança, parâmetros metabólicos e cardiovasculares. A perda de peso foi maior que PCB ($-3,1 \pm 4,3$ kg) com DEP ($-10,0 \pm 6,4$ kg; $P < 0,001$), SIB ($-9,5 \pm 5,9$ kg; $P < 0,001$), FEN ($-7,8 \pm 6,9$ kg; $P < 0,01$) e MZD ($-7,4 \pm 4,9$ kg; $P < 0,01$), mas não com FXT ($-2,5 \pm 4,1$ kg). Dez (33,3%) mulheres apresentaram perda de peso $\geq 5\%$ do seu peso inicial com PCB, em comparação com 20 (71,4%; $P < 0,001$) com DEP, 20 (69%; $P < 0,02$) com FEN, 21 (72,4%; $P < 0,01$) com MZD, 10 (35,5%; $P > 0,05$) com FXT e 22 (73,3%; $P < 0,001$) com SIB. Cada grupo tratado com medicamentos apresentou significativamente mais efeitos colaterais em comparação com PCB ($P < 0,001$). Em comparação com PCB, constipação intestinal foi mais prevalente com DEP, SIB e MZD ($P < 0,01$); ansiedade foi mais prevalente com a DEP ($P = 0,01$); e irritabilidade ocorreu com maior frequência com DEP e FEN ($P = 0,02$). Melhorias significativas nos escores de depressão e ansiedade, episódios de compulsão alimentar e qualidade de vida correlacionaram-se com a perda de peso. Assim, os autores concluíram que os medicamentos de ação central DEP, FEN, MZD e SIB foram mais eficazes que o PCB na promoção de perda de peso em mulheres na pré-menopausa com obesidade, com um perfil de risco-benefício satisfatório.

Os estudos que avaliaram os efeitos da sibutramina em adultos estabeleceram as doses de 10 e 15 mg como mais eficazes e com boa tolerabilidade. A perda de peso foi proporcional a dose, quando foram avaliados 1, 5, 10, 15, 20 e 30 mg. Essa perda ponderal resulta do seu efeito na diminuição

da ingestão alimentar, sendo a sua ação no gasto energético não bem estabelecida, com estudos mostrando tanto aumento da termogênese quanto manutenção do gasto energético de repouso. A sibutramina se mostrou eficaz também na manutenção do peso perdido com dieta hipocalórica. O uso de forma intermitente foi testado, sendo verificada maior perda de peso em pacientes que fizeram uso contínuo da medicação, mas sem diferença estatística. A perda de peso com sibutramina melhora parâmetros metabólicos, com tendência a elevação discreta da pressão arterial e frequência cardíaca. A análise ecocardiográfica em pacientes que utilizaram sibutramina mostrou que as alterações do peso exercem efeito positivo na redução da pressão arterial e contribuem para reduzir a massa do ventrículo esquerdo (que é o mais importante dos marcadores de doença cardiovascular pré-clínica, bem como melhor preditor de resultados adversos).

3.4.2 ESTUDOS CLÍNICOS COM PACIENTES ADULTOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Hazenberg (2000) comparou a eficácia da perda de peso, segurança e tolerabilidade da sibutramina em pacientes com HAS leve ou moderada e obesidade, através de estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O estudo teve uma fase inicial de 3 semanas de tratamento com placebo e 12 semanas de tratamento em 09 ambulatorios e clínicas gerais na Holanda. Participaram do estudo 127 homens e mulheres, com 18 a 65 anos de idade, com IMC variando de 27 a 40 Kg/m² e hipertensão estabilizada – pressão arterial média diastólica em repouso de 90 a 120 mmHg - com ou sem medicação anti-hipertensiva. As intervenções foram: sibutramina 10 mg uma vez ao dia ou placebo. As medidas principais de desfecho foram: peso corporal, pressão arterial, controle laboratorial de rotina e monitoramento de segurança clínica. Dos 113 pacientes elegíveis, 54 receberam sibutramina e 59, placebo. A redução de peso foi significativamente maior com a sibutramina a partir da semana 2 (até a última observação realizada que foi prospectada), 4,4 kg com sibutramina e 2,2 kg com placebo (p = 0,002); redução percentual média de peso, 4,7 e 2,3%, respectivamente (p <0,001); média de redução do IMC, 1,6 e 0,8 kg/m², respectivamente (p <0,01). A redução no excesso de peso corporal esteve associada com uma redução na pressão arterial em ambos os grupos, embora a redução média na PAD em posição supina foi numericamente maior no grupo placebo (5,7 mm Hg) em comparação com o grupo sibutramina, mas estatisticamente essa diferença não foi significativa (4,0 mm Hg; p = 0,21). Reduções semelhantes foram observadas na PAS. Ambos os tratamentos foram bem tolerados. Destes achados os autores concluíram que a sibutramina 10 mg uma vez ao dia era uma terapia útil e eficaz para a obesidade na presença de hipertensão estável.

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 52 semanas, investigou os efeitos da sibutramina 20 mg uma vez ao dia ou placebo no peso corporal em 220

pacientes com obesidade (IMC entre 27 e 40 Kg/m²) e HAS foi realizado por McMahon et al. (2002). Na randomização, a HAS estava bem controlada (PAD \leq 95 mmHg) com um inibidor da enzima conversora de angiotensina, com ou sem diurético tiazídico associado. A terapia para HAS continuou pelas 52 semanas do estudo. A sibutramina 20 mg produziu perda de peso significativamente maior em comparação com placebo: 4,5 kg com sibutramina em comparação com 0,4 kg com placebo (LOCF, $P \leq 0,05$). Um total de 62 pacientes (42,8%) tratados com sibutramina perdeu $\geq 5\%$ do seu peso corporal em comparação com seis pacientes (8,3%) tratados com placebo; 19 pacientes (13,1%) tratados com sibutramina perderam $\geq 10\%$ do seu peso corporal em comparação com dois pacientes (2,8%) tratados com placebo (LOCF; $P \leq 0,05$ para ambas as comparações). A HAS permaneceu bem controlada durante as 52 semanas do estudo nos dois grupos de pacientes. Após 52 semanas, as diferenças entre o tratamento com placebo e o tratamento com sibutramina para PAS e PAD foram de aproximadamente 3 mmHg: a PAD média foi de 82,8 mmHg com tratamento com placebo comparado com 85,5 mmHg com sibutramina (LOCF; $p = 0,004$) e média de PAS foi de 130,4 mmHg com placebo em comparação com 133,1 mmHg com sibutramina (LOCF; $p = 0,0497$; ambas as comparações, sibutramina vs. placebo). Os aumentos nas PAS e PAD não pareceram alterar a classificação de risco para desfechos de doença coronariana. A frequência cardíaca na semana 52 diminuiu 0,3 batimentos por minuto nos pacientes recebendo placebo em comparação com um aumento de 5,7 batimentos por minuto para aqueles recebendo sibutramina ($P < 0,001$). De acordo com a regra obrigatória de interromper o estudo devido a mudanças na PA, definidas no protocolo, não houve diferenças estatisticamente entre os dois grupos de tratamento. As maiores mudanças favoráveis no perfil lipídico, glicemia e ácido úrico poderiam ser explicadas por maiores perdas de peso ocorrendo no grupo de tratamento com sibutramina. A sibutramina foi bem tolerada. Este estudo indicou que em pacientes com obesidade cuja hipertensão está bem controlada com um inibidor da enzima conversora de angiotensina, com ou sem diurético tiazídico concomitante, a sibutramina foi segura e os pacientes atingiram perda de peso sem comprometer o controle da pressão arterial.

Uma vez que a inibição da recaptção da noradrenalina provavelmente aumenta PAS, PAD e a frequência cardíaca, Sramek et al. (2002) realizaram um estudo multicêntrico, controlado por placebo e duplo-cego de 12 semanas para avaliar a eficácia e tolerabilidade da sibutramina para perda de peso em pacientes com obesidade cuja HAS estava bem controlada (PAD \leq 95 mmHg) por betabloqueadores, com ou sem diuréticos tiazídicos concomitantes. Dos 61 pacientes randomizados para sibutramina 20 mg uma vez ao dia ou placebo, 55 pacientes (90%) completaram o estudo. Após 12 semanas, os pacientes tratados com sibutramina perderam significativamente mais peso do que os pacientes tratados com placebo: 4,2 kg (4,5%) no grupo sibutramina versus 0,3 kg (0,4%) no grupo placebo ($P < 0,001$). Maior redução de peso na

sibutramina foi acompanhada por tendências para maiores reduções nos triglicérides e no colesterol HDL. A sibutramina foi bem tolerada e a maioria dos efeitos colaterais foi de leve ou moderada gravidade. Nenhum paciente com sibutramina interrompeu o tratamento devido a efeito colateral. Os valores médios de PAD e PAS em posição supina e ortostática não diferiram de forma significativa entre o grupo sibutramina e o grupo placebo em qualquer visita após início do tratamento por 12 semanas. Na semana 12, os aumentos médios da PAS e PAD basal em decúbito dorsal, respectivamente, foram de 1,6 e 1,7 mm Hg para o grupo sibutramina *versus* aumentos de 0,4 e 1,3 mm Hg para o grupo placebo. Os aumentos médios da PAS e da PAD em pé, respectivamente, foram 1,5 e 1,8 mmHg para o grupo sibutramina *versus* um aumento de 0,3 e um decréscimo de 0,8 mmHg para o grupo placebo ($P > 0,05$ para comparação de tratamento). Um aumento significativo de $5,6 \pm 8,25$ batimentos por minuto na frequência cardíaca em posição supina foi observado em pacientes tratados com sibutramina na semana 12, enquanto os pacientes tratados com placebo tiveram uma diminuição de $2,2 \pm 6,43$ batimentos por minuto ($P < 0,001$). Os autores concluíram que a sibutramina foi bem tolerada e eficaz na redução de peso; que a adição de sibutramina não resultou em aumento da pressão arterial em pacientes com obesidade cuja hipertensão estava bem controlada com betabloqueador. Uma vez que a sibutramina pode levar a alterações na pressão arterial e frequência cardíaca, os pacientes com obesidade que forem tratados com sibutramina devem ser monitorados periodicamente quanto a alterações na pressão arterial e na frequência cardíaca, para que sejam tratados adequadamente.

Fanghänel et al. (2003) realizou no México um estudo randomizado de 6 meses para avaliar a segurança e a eficácia da sibutramina em 57 pacientes hispânicos com excesso de peso e hipertensos. Após um período de *washout* de 2 semanas para confirmar o diagnóstico de hipertensão, a medicação anti-hipertensiva foi ajustada para atingir uma pressão arterial $< 140/90$ mmHg, antes de iniciar sibutramina 10 mg ou placebo uma vez ao dia. O IMC > 27 kg/m² foi critério de inclusão para o estudo. No final do estudo, a variação do peso foi de $75,4 \pm 9,6$ kg para $70,0 \pm 9,5$ kg no grupo sibutramina e de $77,9 \pm 9,0$ kg para $74,5 \pm 9,4$ kg no grupo placebo. No grupo sibutramina, a pressão arterial sistólica foi de $127,8 \pm 5,8$ mmHg após estabilização e $125,2 \pm 8,5$ mmHg após a conclusão do estudo; os respectivos valores para a pressão arterial diastólica foram $82,4 \pm 3,7$ e $81,5 \pm 4,6$ mmHg. No grupo com placebo, a pressão arterial caiu de $129,0 \pm 7,1/80,9 \pm 4,9$ mmHg para $122,8 \pm 9,7/80,3 \pm 5,4$ mmHg nestes mesmos momentos. No grupo sibutramina, 14 pacientes relataram 21 efeitos colaterais, sendo os mais frequentes, cefaleia ($n = 5$), constipação intestinal ($n = 4$) e boca seca ($n = 4$). No grupo placebo, 13 pacientes relataram 20 efeitos colaterais. Os autores avaliaram que a sibutramina foi segura e eficaz para pacientes hispânicos com excesso de peso e HAS, mas ressaltaram que o monitoramento da pressão arterial e a titulação de medicamentos anti-hipertensivos são necessárias.

Faria et al. (2005) realizaram um estudo para avaliar os efeitos da sibutramina sobre o peso corporal, distribuição de gordura corporal, resistência à insulina, leptina plasmática, perfil lipídico e perfis de pressão arterial em pacientes com obesidade hipertensos. Oitenta e seis pacientes hipertensos e com obesidade central (relação cintura-quadril $>0,85$ para mulheres e $> 0,95$ para homens) foram incluídos no estudo (IMC = 39 ± 5 kg/m², 84% eram mulheres, com $48 \pm 8,5$ anos.). Os pacientes foram submetidos a uma dieta hipocalórica e placebo durante 4 semanas e, então, randomizados para receber sibutramina 10 mg ou placebo por mais 24 semanas. Antes e ao final do estudo, foram medidas as circunferências da cintura e do quadril e calculada a relação cintura-quadril. A ultrassonografia abdominal foi realizada para estimar a quantidade de gordura subcutânea e gordura visceral e a relação visceral-subcutânea foi calculada. Além disso, o HOMA-IR e o índice de resistência à insulina foram calculados. Os níveis plasmáticos de leptina e lipídios em jejum também foram determinados. No grupo sibutramina houve maior perda ponderal do que no grupo placebo (6,7 vs. 2,5%, $p < 0,001$). Reduções em relação cintura-quadril ($0,97 \pm 0,08$ vs. $0,94 \pm 0,07$, $p < 0,01$), IRIP ($0,11 \pm 0,07$ vs. $0,09 \pm 0,06$ mmol m μ /L²) e gordura visceral ($6,4 \pm 2,4$ vs. $6,0 \pm 2,4$ cm, $p < 0,01$) foram observadas apenas com sibutramina. A leptina plasmática diminuiu com placebo (24 ± 15 vs. 18 ± 10 UI/L, $p < 0,01$), mas não com sibutramina ($18,8 \pm 8,4$ vs. $18,2 \pm 13,2$ UI/L). Nenhuma mudança clinicamente significativa no perfil lipídico foi observada em ambos os grupos. Além disso, os valores de pressão arterial e pressão arterial de 24 horas não se alteraram durante a terapia com placebo ou sibutramina, mas houve um aumento significativo na frequência cardíaca com sibutramina ($78,3 \pm 7,3$ vs. $82 \pm 7,9$ bpm, $p = 0,02$). Os autores concluíram que a sibutramina induziu maior perda de peso corporal do que o placebo em pacientes com obesidade hipertensos. Isto esteve associado à redução da relação cintura-quadril, diminuição da gordura visceral e da resistência à insulina. Os autores salientaram que a manutenção dos níveis de leptina durante a terapia com sibutramina pode ser importante para evitar a recuperação do peso, embora este achado devesse ser confirmado por outros estudos.

Os ensaios que avaliaram os efeitos da sibutramina em pacientes com obesidade e hipertensão arterial sistêmica mostraram que a medicação se mostrou eficaz e segura nesses pacientes. Sendo consenso que os pacientes devam ser monitorados periodicamente quanto a alterações na pressão arterial e na frequência cardíaca, para que sejam tratados adequadamente.

3.4.3 ESTUDOS CLÍNICOS COM SIBUTRAMINA EM PACIENTES ADULTOS COM DIABETES MELITO TIPO 2

Um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego de 12 semanas foi realizado em duas clínicas hospitalares de obesidade/diabetes por Finer et al. (2000) para avaliar a eficácia e tolerabilidade da sibutramina 15 mg associada com dieta hipocalórica na redução de peso em

pacientes com sobrepeso ou obesidade e DM2, além de avaliar a influência da perda de peso no controle glicêmico. Pacientes de ambos os sexos, com idade entre 30 e 65 anos, com IMC >26 kg/m² e ≤ 35 Kg/m² e diagnóstico de DM2 há mais de 6 meses. Os pacientes receberam sibutramina 15 mg ou placebo associado com dieta personalizada com redução de 500 kcal/dia do gasto energético. A principal medida de eficácia foi a alteração no peso corporal. As medidas adicionais de eficácia foram alterações em IMC, cintura, quadril e composição corporal medida avaliada por absorção de raios-X de dupla energia. As variações no controle glicêmico foram avaliadas pelos níveis de glicemia em jejum e após uma refeição teste padrão, insulinemia em jejum e nível de hemoglobina glicada. Os efeitos colaterais foram monitorados em cada visita e testes laboratoriais de rotina para avaliação de segurança foram realizados em intervalos de 4 semanas. Noventa e um pacientes foram randomizados para o estudo, 44 para placebo e 47 para 15 mg sibutramina uma vez por dia. Oitenta e três pacientes (91%) completaram o estudo, 40 (91%) com placebo e 43 (91%) com sibutramina. A média de redução de peso desde o início foi maior com a sibutramina do que com placebo em todas as medições e no final do estudo (2,4 vs. 0,1 kg na semana 12; $p < 0,001$; análise por intenção de tratar). A proporção de pacientes que perderam $> 5\%$ do peso basal foi de 19% no grupo sibutramina e 0% no grupo placebo ($p < 0,001$; IC95% = 9 - 30%). Os pacientes que receberam sibutramina perderam significativamente mais massa gorda em comparação com aqueles que receberam placebo, em proporção (1,0% vs. 0,1%; $p < 0,05$) e em termos absolutos (1,8 vs. 0,2 kg, $p < 0,001$). A perda de massa magra não foi significativamente diferente entre os grupos. A glicemia após refeição teste padrão diminuiu 1,1 mmol/L no grupo tratado com sibutramina, mas aumentou 0,5 mmol/L no grupo placebo ($p = 0,04$; diferença entre médias 1,6; IC95% = -3,3 - -0,1). A média de glicemia em jejum diminuiu 0,3 mmol/L com sibutramina e aumentou 1,4 mmol/L com placebo. Os níveis médios de hemoglobina glicada diminuíram 0,3% com o tratamento com sibutramina e não foram alterados com o placebo. No entanto, mais pacientes tratados com sibutramina (33%) do que os pacientes tratados com placebo (5%) obtiveram reduções na hemoglobina glicada de 1% ou mais ($p < 0,05$). A sibutramina 15 mg foi segura e bem tolerada, e os efeitos colaterais foram, em sua maioria, de gravidade leve ou moderada. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de tratamento na pressão arterial. Nenhuma anormalidade de condução ou ritmo cardíaco clinicamente significativa foi observada no eletrocardiograma. Assim, os autores concluíram que a sibutramina 15 mg uma vez ao dia associada com dieta hipocalórica, reduziu significativamente o peso em comparação com placebo em pacientes com excesso de peso e DM2. Neste estudo, a sibutramina foi bem tolerada e houve melhora significativa no controle do diabetes associada com a redução de peso no tratamento com sibutramina.

Fujioka et al. (2000) realizaram um estudo de 24 semanas, duplo-cego, multicêntrico e randomizado para determinar a eficácia e tolerabilidade da sibutramina em pacientes com obesidade e DM2 mal controlado apenas com dieta ou um agente antidiabético oral. Foram recrutados 175 pacientes, que após um período de 5 semanas de uso de placebo foram randomizados para sibutramina (n = 89; média de idade 53,5 anos; peso médio de 99,3 kg) ou placebo (n = 86; média de idade de 55 anos; peso médio de 98,2 kg) em 16 centros. Foi orientada restrição calórica moderada (redução de 250-500 kcal/dia) acompanhada por placebo ou sibutramina (dose inicial de 5 mg/dia aumentada em 5 mg quinzenalmente até a semana 06 e mantida a dose de 20 mg até a semana 24). As principais medidas de desfecho incluíram peso, IMC, circunferência da cintura e do quadril, controle glicêmico, perfil lipídico, qualidade de vida e avaliação dos efeitos colaterais relatados. Foram analisados dados de 75% dos pacientes com sibutramina e 71% dos pacientes com placebo que completaram o estudo. Na semana 24, pacientes no grupo sibutramina, em comparação com os pacientes do grupo placebo, apresentaram maior perda de peso absoluta (4,3 vs. 0,4 kg) e percentual (4,5% vs. 0,5%) (P <0,001). A perda de peso $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ foi alcançada por 33% e 8% dos pacientes com sibutramina, respectivamente, mas não ocorreu em nenhum paciente do grupo com placebo (p <0,03). Houve melhoria no controle glicêmico, o que esteve correlacionada com a perda de peso (p <0,001). Nos pacientes que perderam >5% ou >10% do peso, as diferenças médias de tratamento foram de -0,53% e -1,65% (p $\leq 0,05$) para hemoglobina glicada, e -1,4 mmol/L (p $\leq 0,05$) e -3,8 (p $\leq 0,05$) mmol/L para glicemia em jejum. Os pacientes com sibutramina também mostraram melhorias na insulina em jejum, triglicerídeos, colesterol HDL e avaliações da qualidade de vida. No geral, a sibutramina foi bem tolerada em comparação com o placebo, embora tenha sido associada com pequenos aumentos na pressão arterial e frequência cardíaca, sem aumento na pressão arterial nos pacientes tratados com sibutramina que perderam $\geq 5\%$ do seu peso. Assim, os autores concluíram que a sibutramina produziu perda de peso significativa quando utilizada em combinação com dieta hipocalórica. Essa perda de peso foi associada com melhorias no controle metabólico e na qualidade de vida, e a sibutramina foi geralmente bem tolerada em pacientes com obesidade DM2.

Gokcel et al. (2001) realizaram um estudo para avaliar a eficácia da sibutramina em combinação com medicamentos hipoglicemiantes (doses máximas de sulfonilureias e metformina) em mulheres com DM2 e obesidade cujos níveis de glicemia estavam mal controlados (hemoglobina glicada > 8%). As pacientes foram aleatoriamente distribuídas para um dos dois grupos: um que recebeu placebo (n = 30) durante 06 meses e, outro (n = 30) que recebeu sibutramina 10 mg no mesmo período. Um paciente no grupo com sibutramina foi excluído durante o período do estudo devido à hipertensão; assim, dados de 29 pacientes foram analisados para o grupo com

sibutramina. No grupo placebo, cinco pacientes tiveram que ser excluídos por causa da baixa eficácia do tratamento, assim 25 pacientes completaram o estudo. Foi observado que no grupo com sibutramina as mulheres apresentaram reduções significativamente maiores na glicemia de jejum ($P < 0,0001$), glicemia 2 horas pós-prandial ($P < 0,0001$), resistência à insulina ($P < 0,0001$), circunferência da cintura ($P < 0,0001$), IMC ($P < 0,0001$), hemoglobina glicada ($P < 0,0001$), PAD, frequência cardíaca, níveis de ácido úrico e todos os elementos do perfil lipídico, exceto colesterol HDL e apolipoproteína A1. Os autores concluíram que a adição de sibutramina à terapia hipoglicemiante oral resultou em perda de peso significativa e melhoria nos parâmetros metabólicos deste grupo de pacientes. A sibutramina foi, portanto, um adjuvante eficaz da terapia hipoglicemiante oral em mulheres com obesidade com DM2 de difícil controle.

Um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 12 meses, foi realizado pela equipe de McNulty et al. (2003) em 21 centros de atenção primária e secundária na Inglaterra, Canadá, França e Bélgica para avaliar os efeitos da sibutramina (15 e 20 mg ao dia) no peso, controle metabólico e pressão arterial em indivíduos com obesidade e DM2 tratados com metformina. Um total de 195 indivíduos (44% do sexo masculino) com IMC > 27 Kg/m² foram estudados. Foram avaliados peso, pressão arterial, frequência cardíaca, hemoglobina glicada, glicemia de jejum e lipídios. A sibutramina induziu perda significativa de peso ($P < 0,001$) tanto com 15 mg/dia ($5,5 \pm 0,6$ kg aos 12 meses) quanto com 20 mg/dia ($8,0 \pm 0,9$ kg), não observada com o placebo ($0,2 \pm 0,5$ kg). Perda de peso $\geq 10\%$ foi alcançada por 14 e 27% dos indivíduos que receberam 15 e 20 mg, respectivamente, mas não ocorreu em nenhum paciente que recebeu placebo. O controle glicêmico melhorou em paralelo a perda de peso, e indivíduos que perderam $\geq 10\%$ de peso mostraram reduções significativas tanto na hemoglobina glicada ($1,2 \pm 0,4\%$, $P < 0,0001$) quanto na glicemia de jejum ($1,8$ mmol/L, $P < 0,001$). O colesterol HDL aumentou ligeiramente com a dose mais alta, enquanto os triglicerídeos plasmáticos caíram com ambas as doses, especialmente em indivíduos com perda de peso de $\geq 10\%$ (redução de 29%, $P < 0,01$). O tratamento foi geralmente bem tolerado. O tratamento com sibutramina aumentou a pressão diastólica em ≥ 5 mmHg em maior proporção de pacientes em uso de sibutramina (43% com sibutramina 15 mg/dia vs. 25% com placebo, $P < 0,05$), mas esse efeito foi menos evidente em indivíduos que obtiveram uma perda $\geq 10\%$ do peso. A frequência cardíaca aumentou com a medicação, sendo ≥ 10 em 42% dos pacientes com sibutramina vs. 17% com placebo ($P < 0,01$). Estes achados levaram os autores a concluir que a sibutramina pode ser um adjuvante eficaz ao tratamento com metformina em indivíduos obesidade e DM2 selecionados e pode melhorar o controle metabólico nos indivíduos que perdem peso.

Sánchez-Reyes et al. (2004) realizaram ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 12 meses para avaliar o efeito da sibutramina em combinação com

glibenclamida sobre o peso corporal e controle glicêmico em pacientes hispânicos com obesidade e DM2. Foram incluídos pacientes com DM2, com sobrepeso ou com obesidade (IMC >27 Kg/m²), idades entre 24 e 65 anos em monoterapia com glibenclamida, há pelo menos 2 semanas, e cujas glicemias estavam estáveis. Os pacientes foram randomizados para receber 10 mg de sibutramina ou placebo uma vez ao dia. As principais medidas de eficácia foram peso corporal, circunferência da cintura e hemoglobina glicada. Foram randomizados 44 pacientes para receber sibutramina (28 mulheres; 47,6 ± 9,0 anos), e 42 para receber placebo (31 mulheres; 45,8 ± 8,1 anos). Vinte e quatro pacientes no grupo sibutramina e 23 no grupo placebo completaram o estudo. No grupo sibutramina, o peso corporal foi de 73,9 ± 10,3 kg no início para 69,8 ± 10,6 kg no mês 12. Nestes, o IMC diminuiu de 29,9 ± 2,6 para 28,2 ± 2,9 Kg/m²; circunferência da cintura diminuiu de 94,9 ± 8,4 para 90,8 ± 8,4 cm; a glicemia de jejum diminuiu de 140,4 ± 29,4 para 114,2 ± 32,0 mg/dL; e o valor da hemoglobina glicada de 8,9% ± 1,2 foi para 8,3% ± 1,2 (todos, P <0,001). No grupo placebo, as alterações correspondentes foram de 74,5 ± 10,3 kg no início para 73,1 ± 11,2 kg no mês 12; de 30,1 ± 2,5 a 29,5 ± 2,9 Kg/m²; de 94,4 ± 7,3 a 93,1 ± 8,3 cm (P <0,05); de 140,7 ± 25,2 a 123,9 ± 38,3 mg/dL (P <0,05); e de 9,0% ± 1,2 para 9,1% ± 1,3. No grupo da sibutramina, a perda de peso continuou por até 12 meses. Nesta população de pacientes hispânicos com obesidade e DM2, o tratamento com sibutramina em associação com glibenclamida alcançou perda de peso por até 12 meses e foi associada a um melhor controle glicêmico do que o placebo.

Tankova et al. (2004) também realizaram um estudo controlado e randomizado, aberto, para avaliar o efeito da sibutramina combinado com dieta hipocalórica e exercício físico no peso corporal, massa de gordura corporal, lipídios, controle glicêmico, secreção de insulina e resistência à insulina. Um total de 44 pacientes com DM2 e obesidade (idade 45,2 ± 5,2 anos, IMC 33,62 ± 2,2 Kg/m²) e 49 indivíduos apenas com obesidade (idade 41,9 ± 5,7 anos, IMC 34,3 ± 2,6 kg/m²) foram tratados com sibutramina durante 3 meses. Além disso, 39 com DM2 e obesidade, pareados por idade, e 41 apenas com obesidade, foram tratados apenas com dieta hipocalórica e exercícios, e serviram como grupo controle. Houve uma redução significativa no peso corporal em pacientes diabéticos (7,1%) e não diabéticos (9,1%) tratados com sibutramina, acompanhados por uma redução significativa na massa de gordura corporal. A hemoglobina glicada diminuiu significativamente nos pacientes diabéticos após o tratamento com sibutramina. Houve uma melhora significativa dos parâmetros lipídicos nos dois grupos. A resistência à insulina diminuiu em 21,9% nos pacientes diabéticos tratados com sibutramina e em 38,5% no grupo não diabético. A perda de peso foi acompanhada por um aumento de 43,8% na primeira fase da secreção de insulina no grupo diabético tratado com sibutramina; nos indivíduos não diabéticos tratados houve uma diminuição na primeira e segunda fase da secreção de insulina e

na sua área sob a curva. Neste estudo, os autores concluíram que, a sibutramina levou a uma redução significativa no peso corporal, na massa gorda corporal e nas circunferências da cintura e do quadril; melhorou a sensibilidade à insulina, secreção de insulina, controle glicêmico e parâmetros lipídicos em pacientes com obesidade diabéticos e não diabéticos.

Redmon et al. (2005) avaliaram os efeitos de um programa de perda de peso combinando várias estratégias de perda de peso na perda de peso e controle do diabetes em indivíduos com sobrepeso e DM2 ao longo de 2 anos. Um total de 59 indivíduos com sobrepeso ou obesidade e DM2 foram aleatoriamente alocados para um grupo com programa de perda de peso com terapia combinada por 2 anos ou um programa padrão de perda de peso por 1 ano, seguido de terapia combinada. A terapia combinada incluiu substitutos de refeição, semanas intermitentes repetitivas de dieta hipocalórica e sibutramina. As medidas de desfecho incluíram mudanças no peso, controle glicêmico, lipídios, pressão arterial e composição corporal ao longo de 2 anos. Um total de 48 participantes (23 no grupo de terapia combinada e 25 no grupo de terapia padrão, seguido pela terapia combinada) completou 2 anos de estudo. Após 2 anos, o grupo de terapia combinada teve perda ponderal de $4,6 \pm 1,2$ kg ($P < 0,001$) e uma diminuição na hemoglobina glicada de $0,5 \pm 0,3\%$ ($P = 0,08$), comparado à linha de base. Aos 2 anos, o grupo de terapia combinada teve reduções significativas no IMC, massa gorda, massa corporal magra e PAS. O grupo de terapia padrão/combinada mostrou alterações no peso e hemoglobina glicada no segundo ano do estudo, que foram semelhantes aos demonstrados pelo grupo de terapia combinada no primeiro ano. Os autores concluíram que o esse programa de terapia combinada resultou em perda de peso significativa e melhorou o controle glicêmico durante o período de 2 anos em indivíduos com excesso de peso e DM2.

Wang et al. (2005) avaliaram a eficácia da sibutramina 15 mg em mulheres com excesso de peso (IMC >25 Kg/m²) e DM2 de difícil controle (hemoglobina glicada $>8\%$). O estudo foi duplo-cego, controlado com placebo, e foi conduzido por 12 semanas. Pacientes em uso de medicamentos hipoglicemiantes (doses máximas de sulfonilureias e metformina) foram divididas aleatoriamente para um grupo ($n = 30$) que recebeu uma dose de 15 mg de sibutramina uma vez ao dia por 12 semanas, e o outro ($n = 30$) recebeu placebo durante o mesmo período. Comparando os grupos, o primeiro apresentou redução significativamente maior no peso corporal (2,5 vs. 0,1 kg, $p < 0,05$), insulinemia em jejum (28,8 vs. 2,4 pmol/L, $p < 0,01$), glicemia 2 horas após refeição teste padrão (3,2 vs. 1,1 mmol/L, $p < 0,01$), resistência à insulina (5,1 vs. 0,2, $p < 0,01$), hemoglobina glicada (1,7% vs. 0,2%, $p < 0,05$), triglicérides (0,43 vs. 0,12 mmol /L, $p < 0,05$) e colesterol total (0,52 vs. 0,08 mmol/L, $p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças na pressão arterial e melhora nos parâmetros metabólicos no grupo de tratamento. A sibutramina, portanto,

de acordo com estes resultados, pode ser considerada para uso concomitante com dieta e terapia hipoglicêmica oral em mulheres chinesas com obesidade e DM2 mal controlado.

Derosa et al. (2010) avaliaram os efeitos de um ano de tratamento com sibutramina associada com L-carnitina em comparação com a sibutramina isolada no peso corporal, controle glicêmico e resistência à insulina em pacientes com DM2. Para este estudo, 254 pacientes com DM2 mal controlada (hemoglobina glicada >8,0%), em tratamento com diferentes hipoglicemiantes orais ou insulina foram incluídos e randomizados para tomar sibutramina 10 mg mais L-carnitina 2 g ou sibutramina 10 mg em monoterapia. No início do estudo, e após 3, 6, 9 e 12 meses, os seguintes parâmetros foram avaliados: peso corporal, IMC, hemoglobina glicada, glicemia em jejum, glicemia pós-prandial, insulinemia de jejum, modelo de avaliação da homeostase com o índice de resistência à insulina (HOMA-IR), colesterol total (CT), colesterol LDL, colesterol HDL, triglicerídeos, proteína ligadora de retinol 4, resistina, visfatina e proteína C reativa. Foi observada diminuição no peso corporal, IMC, hemoglobina glicada, insulinemia de jejum, HOMA-IR e proteína ligadora de retinol 4, em ambos os grupos, com valores obtidos com sibutramina e L-carnitina menores que os valores obtidos no grupo da sibutramina em monoterapia. Houve uma tendência consistente de decréscimo mais rápido de FPG, PPG, CT, LDL-C, resistina e proteína C reativa com sibutramina mais L-carnitina, mesmo quando não houve diferenças significativas estatisticamente entre os dois grupos. Além disso, apenas no grupo da sibutramina com a L-carnitina houve melhora da Tg e a visfatina. Assim, os autores concluíram que sibutramina associada à L-carnitina pode melhorar o perfil lipídico, os parâmetros de resistência à insulina, o controle glicêmico e o peso corporal mais rapidamente em comparação com a sibutramina em monoterapia.

O uso da sibutramina em pacientes com excesso de peso levou a melhora do controle glicêmico, mesmo em pacientes já tratados com metformina e/ou sulfoniluréia. A redução da hemoglobina glicada é proporcional à perda de peso, variando de 0,3% a 1,7%, o que é semelhante ou superior a alguns hipoglicemiantes.

3.4.4 ESTUDO CLÍNICO COM PACIENTES ADULTOS COM DISLIPIDEMIA

Dujovne et al. (2001) estudaram o efeito da sibutramina em 322 pacientes com excesso de peso (IMC ≥ 27 kg/m²) e com níveis elevados de triglicérides (≥ 250 - ≤ 1000 mg/dL) e baixos de colesterol HDL (≤ 45 mg/dL em mulheres e ≤ 40 mg/dL em homens). Os pacientes foram orientados a uma dieta da *American Heart Association* e subsequentemente randomizados para a sibutramina 20 mg (n = 162) ou placebo (n = 160) durante 24 semanas. Os pacientes que tomaram sibutramina tiveram perda de peso média significativamente maior do que aqueles que receberam

placebo (-4,9 kg vs. -0,6 kg, $P \leq 0,05$). No grupo com sibutramina, 42% dos pacientes alcançaram perda de peso $\geq 5\%$ e 12% perderam $\geq 10\%$ em comparação com 8% e 3%, respectivamente, no grupo placebo ($P < 0,05$). As reduções médias nos níveis séricos de triglicérides entre aqueles que tiveram perda ponderal $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ no grupo sibutramina foram de 33,4 mg/dL e 72,3 mg/dL, respectivamente, em comparação com um aumento médio de 31,7 mg/dL entre os pacientes que receberam placebo ($P \leq 0,05$). O aumento nos níveis séricos de colesterol HDL foi de 4,9 mg/dL e 6,7 mg/dL, nos pacientes que tiveram perda ponderal $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$, respectivamente, comparado com um aumento de 1,7 mg/dL entre os pacientes no grupo placebo ($P \leq 0,05$). Os efeitos colaterais e número de pacientes que abandonaram o estudo foram semelhantes nos grupos placebo e sibutramina, embora os pacientes tratados com sibutramina tenham apresentado aumentos médios na PAS e PAD de 2 a 3 mmHg em relação ao placebo. Os autores concluíram que em pacientes com sobrepeso e obesidade com níveis elevados de triglicérides e níveis baixos de colesterol HDL, o tratamento com sibutramina foi associado com melhorias significativas no peso corporal e nos níveis de triglicérides e de colesterol HDL.

3.4.5 ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES ADULTOS COM TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR

Appolinario et al. (2003) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia e tolerabilidade da sibutramina em pacientes com obesidade e transtorno alimentar. Após 2 semanas de avaliação diagnóstica, 60 pacientes com obesidade ($IMC = 30 - 45 \text{ kg/m}^2$) que preencheram os critérios do DSM-IV para transtorno de compulsão alimentar (TCA), foram aleatoriamente alocados para receber 15 mg de sibutramina ($n = 30$), ou placebo ($n = 30$), em um estudo duplo-cego de 12 semanas em dois centros. O desfecho primário foi a frequência de episódios de compulsão (dias com episódios de compulsão alimentar durante a semana anterior). Os desfechos secundários incluíram peso, escores na escala de compulsão alimentar, no Inventário de depressão de Beck, e o *status* de resposta ao tratamento (remissão e resposta). Foi realizada análise por intenção de tratar. Houve redução significativa na frequência de episódios de compulsão alimentar no grupo sibutramina em comparação com o grupo placebo ($t_{203} = 2,14$, $P = 0,03$); isto foi associado a uma importante e significativa perda de peso (-7,4 kg) em comparação com um pequeno ganho de peso no grupo placebo (+1,4 kg) ($t_{147} = 4,88$; $P < 0,001$). A sibutramina também esteve associada a uma redução significativa na escala de compulsão alimentar ($t_{202} = 3,64$; $P < 0,001$) e no inventário de depressão de Beck ($t_{201} = 3,72$; $P < 0,001$). As reações adversas mais comuns foram boca seca ($P = 0,01$) e constipação intestinal ($P < 0,001$) ocorreram mais com sibutramina que com placebo. Assim, os autores concluíram que a sibutramina foi eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com obesidade e TCA, quando compulsão alimentar, peso e sintomas depressivos relacionados foram avaliados.

Milano et al. (2005) realizaram estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da sibutramina no tratamento do TCA em pacientes com obesidade. Vinte pacientes foram distribuídos aleatoriamente em números iguais para receber sibutramina 10 mg ao dia ou placebo por 12 semanas. As avaliações foram feitas no início e a cada duas semanas durante o estudo. A frequência de compulsão, definida como o número de dias durante a semana anterior com episódios de compulsão alimentar, foi o desfecho primário. Ao final do estudo, a frequência de compulsão entre os pacientes que receberam sibutramina foi significativamente menor do que entre os que receberam placebo. Os principais efeitos colaterais no grupo sibutramina foram boca seca e constipação intestinal. Os resultados sugeriram que a sibutramina como uma medicação eficaz no tratamento de transtorno alimentar compulsivo e foi bem tolerada. Além disso, abordaram-se os três principais objetivos no tratamento do TCA: reduzir a frequência de episódios de compulsão, promover e manter a perda de peso e tratar as condições psiquiátricas associadas.

O uso de sibutramina em pacientes com transtorno de compulsão alimentar e obesidade mostrou que a mesma é eficaz na redução da frequência dos episódios de compulsão alimentar.

3.4.6 ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES ADOLESCENTES

Em um programa comportamental baseado na família para controle de peso, Berkowitz et al. (2003) avaliaram se a inclusão da sibutramina poderia ser usada em adolescentes com obesidade em combinação com tratamento comportamental. Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 82 adolescentes com idade entre 13 e 17 anos, com IMC entre 32 e 44 kg/m², durante 06 meses, seguido de tratamento aberto durante mais seis meses. Todos os pacientes receberam tratamento comportamental, durante os primeiros 06 meses, os participantes foram randomizados para sibutramina ou placebo. Nos últimos seis meses, todos os participantes receberam sibutramina em tratamento aberto, associada com tratamento comportamental. A análise por intenção de tratar no sexto mês mostrou que os participantes do grupo sibutramina perderam $7,8 \pm 6,3$ kg e tiveram uma redução de $8,5\% \pm 6,8\%$ no IMC, significativamente maior do que a perda de peso de $3,2 \pm 6,1$ kg e redução do IMC de $4,0\% \pm 5,4\%$ no grupo placebo. Redução significativa da fome ($P = 0,002$) foi observada em quem recebeu sibutramina. Entre os meses 07 e 12, os adolescentes tratados inicialmente com sibutramina ganharam $0,8 \pm 10,5$ kg com o uso continuado da medicação, enquanto aqueles que mudaram de placebo para a sibutramina perderam mais $1,3 \pm 5,4$ kg. A dose de medicação foi reduzida ($n = 23$) ou descontinuada ($n = 10$) para gerenciar aumentos na pressão arterial, frequência cardíaca ou outros efeitos colaterais. Constatou-se que a adição de sibutramina ao programa comportamental envolvendo a família levou a maior redução de peso do que o placebo.

Até que dados conclusivos de segurança e de eficácia mais extensos estivessem disponíveis, os medicamentos para perda de peso deveriam ser usados apenas em estudos experimentais em crianças e adolescentes.

Godoy-Matos et al. (2005), realizaram um estudo para determinar a eficácia e segurança da sibutramina em adolescentes com obesidade. O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, e envolveu 60 adolescentes, com idades entre 14 e 17 anos, durante 6 meses. No primeiro mês, todos os pacientes receberam placebo e uma dieta hipocalórica e orientação para exercício. Nos 6 meses seguintes, os participantes receberam sibutramina ou placebo. Pacientes que receberam sibutramina perderam em média $10,3 \pm 6,6$ kg, e os pacientes no grupo placebo perderam $2,4 \pm 2,5$ kg ($P < 0,001$). A redução média no IMC foi significativamente maior no grupo sibutramina ($3,6 \pm 2,5$ Kg/m²) do que no grupo placebo ($0,9 \pm 0,9$ Kg/m²; $P < 0,001$). Nenhum participante saiu do estudo por causa de efeitos colaterais, e nenhuma diferença na pressão arterial ou frequência cardíaca foi observada entre os grupos. Não houve alterações nos parâmetros ecocardiográficos. Os autores concluíram que sibutramina mais dieta e exercício induziram significativamente mais perda de peso em adolescentes com obesidade.

Berkowitz et al. (2006) também estudaram adolescentes com obesidade. Foram incluídos 498 participantes com idades entre 12 e 16 anos, com IMC acima do percentil 95 (para idade e sexo) até o limite superior de 44 Kg/m², que estavam recebendo tratamento comportamental em 33 ambulatorios americanos. Os pacientes foram randomizados na razão 3:1 para tratamento comportamental específica do local mais 10 mg de sibutramina ou placebo. A dose da medicação foi aumentada para 15 mg no mês 6 nos casos que o IMC inicial não fosse reduzido em ao menos 10%. Foram avaliados: IMC, circunferência da cintura, peso corporal, lipídios e glicemia de jejum, segurança e tolerabilidade. Os resultados mostraram que 76% dos pacientes no grupo sibutramina e 62% dos pacientes no grupo placebo completaram o estudo. Após 12 meses, os pacientes em uso de sibutramina apresentaram maior redução de IMC ($2,9$ Kg/m², IC95% = $3,5 - 2,2$ Kg/m²) e peso corporal ($8,4$ kg, IC95% = $9,7 - 7,2$ kg) ($P < 0,001$ para ambos). O grupo em uso de sibutramina teve maiores melhorias nos níveis de triglicérides, níveis de colesterol HDL, insulinemia e sensibilidade à insulina ($P \leq 0,001$ para todos). Taquicardia foi mais frequente com sibutramina que com placebo (12,5% vs. 6,2%; diferença de 6,3%, IC95% = 1,0 - 11,7%), mas não motivou o aumento da saída do estudo (2,4% vs. 1,5%; diferença de 0,9 %, IC95% = -1,7 a 3,5%). A duração de um ano do estudo, no entanto, impediu a avaliação da manutenção do peso em longo prazo e dos benefícios e danos à saúde possíveis. A taxa de abandono foi de 24% e 38% dos grupos sibutramina e placebo, respectivamente. A adição da sibutramina ao tratamento comportamental reduziu o IMC e o peso corporal mais do que o placebo e melhorou o perfil de vários fatores de risco metabólicos em adolescentes com obesidade.

García-Morales et al. (2006) estudaram a eficácia da sibutramina em adolescentes mexicanos em ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 6 meses. Foram incluídos pacientes com idades entre 14 e 18 anos, IMC acima do percentil 85 (ajustado para idade e sexo). Os desfechos primários foram peso corporal, IMC e percentual de redução do IMC (% IMC); os desfechos secundários foram circunferência da cintura e percentual de redução da circunferência da cintura (% cintura). A qualidade de vida foi avaliada no início e no final do estudo, utilizando o questionário SF-36 (*Short-Form Health Survey*) de 36 itens. A pressão arterial e frequência cardíaca foram avaliados, e os efeitos colaterais (EAs) foram registrados. Ambos os grupos receberam dieta e exercícios individualizados. Quarenta e seis pacientes com IMC > percentil 95 foram incluídos (grupo sibutramina, n = 23, 14 mulheres) (grupo placebo, n = 23, 12 mulheres). Vinte e um pacientes no grupo sibutramina e 19 pacientes no grupo placebo completaram o estudo. Usando análise por intenção de tratar, o peso no grupo sibutramina mudou de $92,5 \pm 14,6$ kg para $85,7 \pm 14,4$ kg, resultando em uma perda de peso de 7,3 kg (IC 95% = 4,6 - 9,9 kg), uma redução da circunferência da cintura de 8,0 cm (IC 95% = 4,7 - 11,3 cm) e a variação %IMC de 9,2% (IC 95% = 6,9 - 11,6%). No grupo placebo, o peso variou de $98,9 \pm 22,7$ kg a $94,6 \pm 22,5$ kg, uma perda de peso de 4,3 kg (IC95% = 1,7 - 6,9 kg), uma redução da circunferência da cintura de 3,8 cm (IC95% = 0,7 - 7,0 cm), e uma %IMC de 5,2% (IC95% = 2,4 - 7,9%) (P <0,05 para todas as comparações intragrupos; P > 0,05 para as comparações intergrupos). Os escores na escala SF-36 no grupo sibutramina mudaram de $78,0 \pm 13,3$ no início para $84,8 \pm 7,4$ no final do estudo (P <0,05); os respectivos valores no grupo placebo foram $82,8 \pm 10,3$ e $87,3 \pm 7,6$ (P <0,05). Ao início do estudo, a PAS foi de $116,7 \pm 5,9$ mmHg no grupo sibutramina e $118,3 \pm 7,6$ mmHg no grupo placebo; ao final, os respectivos valores foram $112,4 \pm 9,6$ mmHg e $112,6 \pm 6,5$ mmHg. No início do estudo, a PAD foi de $78,9 \pm 4,5$ mmHg no grupo sibutramina e $79,5 \pm 5,2$ mmHg no grupo placebo; ao final, os valores foram $73,5 \pm 6,3$ mmHg e $76,6 \pm 6,2$ mmHg. No início do estudo, a frequência cardíaca foi de $76,3 \pm 6,4$ batimentos/min no grupo sibutramina e $81,1 \pm 9,5$ batimentos/min no grupo placebo; ao final, os respectivos números foram $79,8 \pm 8,8$ batimentos/min e $77,6 \pm 8,6$ batimentos/min (P > 0,05 para todas as comparações intergrupais anteriores). Um paciente no grupo da sibutramina teve aumento da pressão arterial (no mês 3) e 03 tiveram aumento da frequência cardíaca (nos meses 1, 2 e 4); 2 pacientes que receberam placebo tiveram aumento da pressão arterial (no mês 3) e 2 tiveram aumento da frequência cardíaca (nos meses 1 e 3). Essas alterações desapareceram em 1 semana e não exigiram tratamento ou suspensão do estudo. Além disso, no grupo da sibutramina, 03 pacientes apresentaram 4 efeitos colaterais leves: cefaleia, boca seca, dor de cabeça com náusea e dor de cabeça com fraqueza e palidez (P > 0,05). No grupo placebo, 03 pacientes apresentaram 4 efeitos colaterais leves: 2 casos de cefaléia, 1 caso de cefaléia com sonolência e 1 caso de cefaleia com boca seca (P > 0,05). Desta forma, os autores concluíram que a sibutramina 10 mg,

combinada com dieta e exercício, foi eficaz e geralmente bem tolerada nesta população de adolescentes mexicanos com obesidade.

Daniels et al. (2007) avaliaram adolescentes quanto à segurança cardiovascular da sibutramina. Quatrocentos e noventa e oito adolescentes com idades entre 12 e 16 anos, com diversas origens multiétnicas e IMC entre 28,1 a 46,3 Kg/m² receberam tratamento comportamental mais 10 mg de sibutramina ou tratamento comportamental mais placebo diariamente. Ao final do estudo, houve uma redução no IMC de 2,6 kg/m² a favor da sibutramina. Pequenas reduções na pressão arterial e na frequência cardíaca foram observadas nos grupos sibutramina e placebo (PAS: -2,1 vs. -2,1 mmHg; PAD: -0,1 vs. -1,1 mmHg; frequência cardíaca: -0,2 vs. -1,8 bpm). Em ambos os grupos de tratamento, essas reduções nos sinais vitais foram maiores quando a redução do IMC foi $\geq 5\%$ em comparação com $< 5\%$. Constatou-se que a sibutramina pode ter alguns efeitos cardiovasculares diretos em adolescentes com obesidade. Esses efeitos cardiovasculares podem ser compensados pela redução do IMC, que, em adolescentes, parece ser maior que a observada em adultos.

Estudos em adolescentes, a partir dos 12 anos, mostram que a administração de sibutramina é eficaz para o tratamento da obesidade, sendo geralmente bem tolerada nessa faixa etária.

3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS CLÍNICOS INCLUÍDOS

Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos acima, foram incluídos os 41 estudos randomizados e controlados citados nas metanálises sobre tratamento da obesidade com sibutramina. Sequencialmente, foi realizada uma análise crítica dos riscos de vieses e tendências mediante questões-padrão e quesitos da qualidade metodológica de ensaios clínicos da *Cochrane Collaboration* (Cochrane, 2016) e Diretrizes Metodológicas para a Elaboração de Pareceres Técnico-científicos do Ministério da Saúde (Brasil, 2013), escala de Oxford, e dos resultados dos estudos selecionados para a revisão da literatura.

Os estudos foram organizados em planilha do *software* Microsoft Excel™ v.10 para a análise de cada estudo, coleta dos resultados das variáveis elencadas, bem como sua síntese descritiva e verificação de potenciais vieses (Figura 12) (Apêndice II).

Figura 12. Avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos com sibutramina, conforme quesitos da *Cochrane Collaboration*

Ordem cronológica e autoria

Critérios de qualidade de estudos randomizados – *Cochrane Handbook*

↔Gr.	1º. Autor	Ano	País	<i>Geração da sequência de randomização</i>	<i>Sigilo de Alocação</i>	<i>Mascaramento de participantes e equipe</i>	<i>Mascaramento na avaliação do desfecho</i>	<i>Dados incompletos de desfecho</i>	<i>Relato seletivo de desfechos</i>	<i>Outras fontes de vieses</i>
1	Weintraub	1991	USA	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Alto
2	Bray	1996	USA	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Alto
3	Hanotin	1998	França	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto
4	Rolls	1998	USA	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto
5	Seagle	1998	USA	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Alto
6	Bray	1999	USA	Incerto	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Alto	Alto
7	Fanghänel	2000	Mexico	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Alto
8	Cuellar	2000	Mexico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto
9	James	2000	UK	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto
10	Hansen	2001	UK	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto

\leftrightarrow Gr.	1º. Autor	Ano	País	<i>Geração da sequência de randomização</i>	<i>Sigilo de Alocação</i>	<i>Mascaramento de participantes e equipe</i>	<i>Mascaramento na avaliação do desfecho</i>	<i>Dados incompletos de desfecho</i>	<i>Relato seletivo de desfechos</i>	<i>Outras fontes de vieses</i>
11	Wirth	2001	Alemanha	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto
12	Hauner	2004	Alemanha	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Alto
13	de Simone	2005	Italia	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto
14	Mathus-Vliegen	2005	Holanda	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto
15	Wadden	2005	USA	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Baixo
16	Saraç	2006	Turquia	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
17	Early	2007	USA	Incerto	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Alto
18	Lindholm	2007	Suécia	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
19	Suplicy	2014	Brasil	Incerto	Incerto	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
HIPERTENS	Hazenberg	2000	Holanda	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto
	McMahon	2000	USA	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Alto

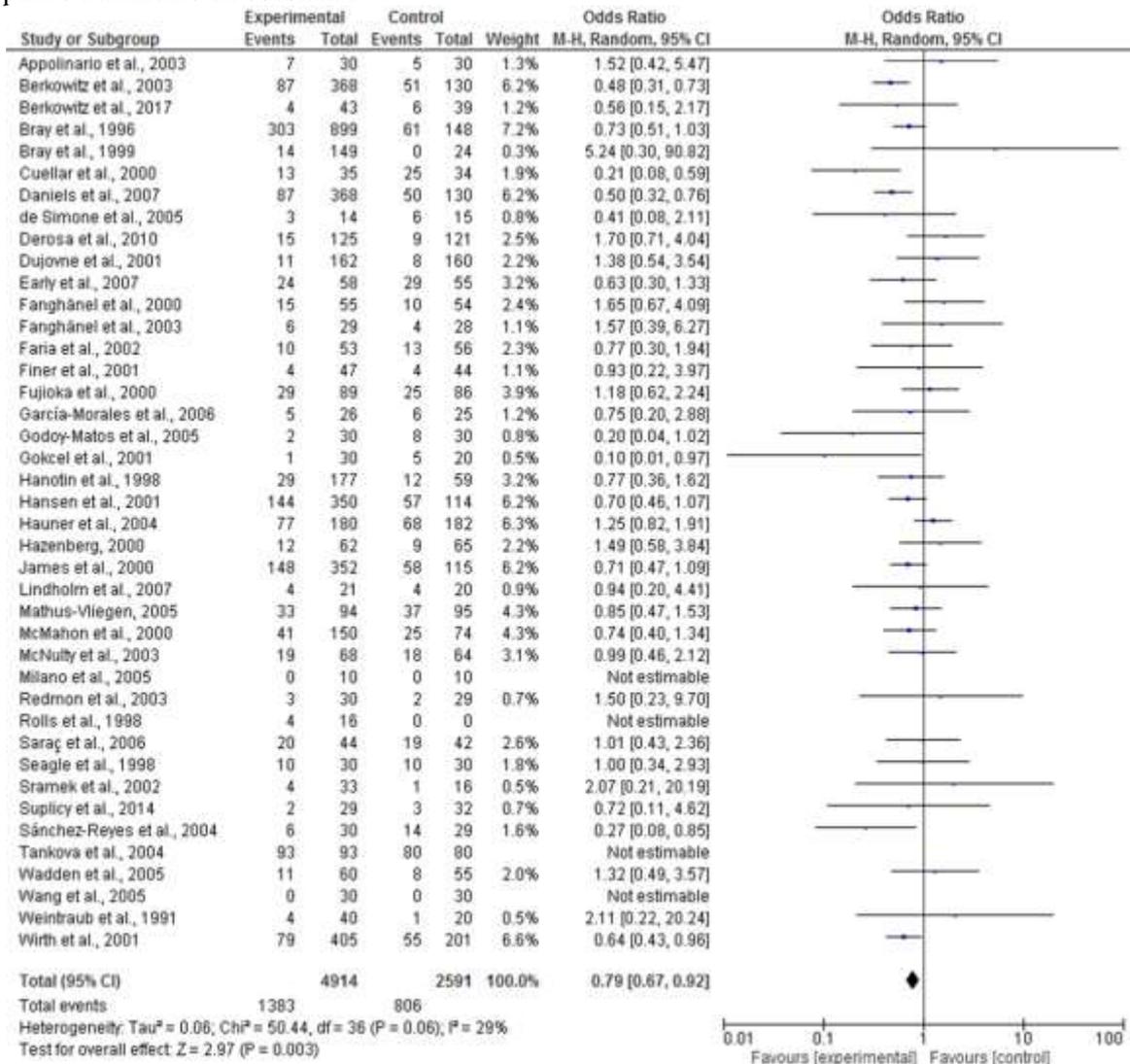
\leftrightarrow Gr.	1º. Autor	Ano	País	<i>Geração da sequência de randomização</i>	<i>Sigilo de Alocação</i>	<i>Mascaramento de participantes e equipe</i>	<i>Mascaramento na avaliação do desfecho</i>	<i>Dados incompletos de desfecho</i>	<i>Relato seletivo de desfechos</i>	<i>Outras fontes de vieses</i>
	Sramek	2002	USA	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Alto
	Fanghänel	2003	Mexico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
	Faria	2002	Brasil	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Alto	Alto	Alto
LIP	Dujovne	2001	USA	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Alto
DIABÉTICOS	Finer	2000	UK	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Alto
	Fujioka	2000	USA	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto
	Gokcel	2001	Turquia	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto
	McNulty	2003	UK	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Alto
	Sánchez-Reyes	2004	Mexico	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Alto
	Tankova	2004	Bulgaria	Incerto	Incerto	Alto	Incerto	Incerto	Alto	Alto
	Redmon	2003	USA	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto

\leftrightarrow Gr.	1º. Autor	Ano	País	<i>Geração da sequência de randomização</i>	<i>Sigilo de Alocação</i>	<i>Mascaramento de participantes e equipe</i>	<i>Mascaramento na avaliação do desfecho</i>	<i>Dados incompletos de desfecho</i>	<i>Relato seletivo de desfechos</i>	<i>Outras fontes de vieses</i>
	Wang	2005	Taiwan	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Alto
	Derosa	2010	Italia	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
TCA	Appolinario	2003	Brasil	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto
TCA	Milano	2005	Italia	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
ADOLESCENTES	Berkowitz	2003	USA	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Alto
	Godoy-Matos	2005	Brasil	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Alto
	Berkowitz	2006	USA	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Alto
	García-Morales	2006	Mexico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto
	Daniels	2007	USA	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Alto	Alto	Alto

3.6 TAXA DE ABANDONO E RELATOS DE EFEITOS COLATERAIS NOS ENSAIOS CLÍNICOS COM SIBUTRAMINA

O número de pacientes que participam de um estudo clínico e que por algum motivo o abandonou, inclusive por efeito colateral, é importante para o planejamento de um programa assistencial. Um total de 4.914 pacientes tratados e 2.591 controles foi avaliado nos estudos clínicos com sibutramina descritos, sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 29\%$). Foi encontrada uma razão de chances de abandono de 0,79 (IC95% = 0,67 -0,92) (Figura 13).

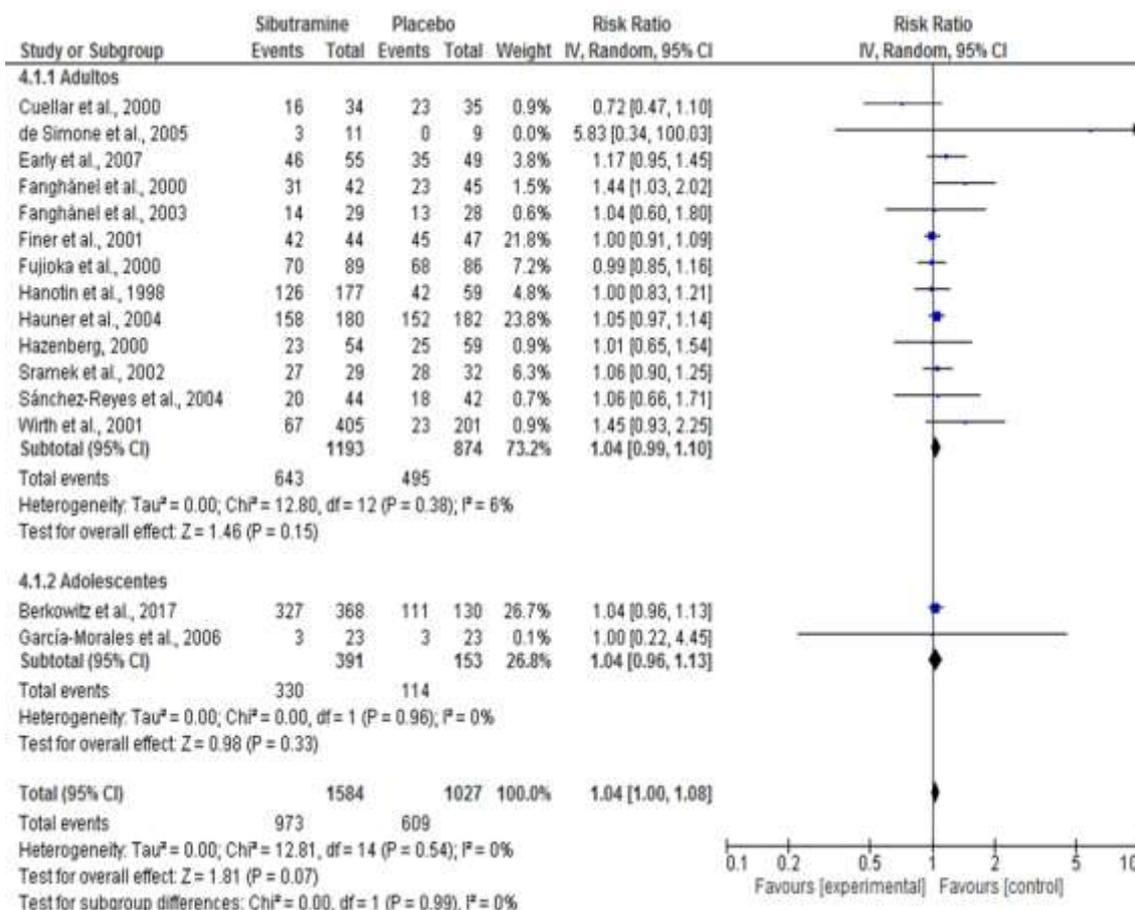
Figura 13. Taxa de abandono de pacientes participando de ensaios clínicos com sibutramina para o tratamento da obesidade



Efeitos colaterais leves, como boca seca e constipação intestinal são comumente relatados com o uso da sibutramina. Foi comparado o risco de efeitos colaterais entre pacientes recebendo

sibutramina e placebo. Entre esses estudos houve baixa ou inexistente heterogeneidade ($I^2 = 0$). Em adultos, não foi observado maior risco de aparecimento dos mesmos com o uso da sibutramina (1,04, IC95% = 0,99 -1,10), resultado semelhante foi observado em adolescentes (1,04, IC95% = 0,96 -1,13). A análise conjunta das duas populações, embora mostre uma tendência dos pacientes em uso de sibutramina apresentar mais efeitos colaterais, também não apresentou maior risco (1,04, IC95% = 1,00 -1,08). (Figura 14).

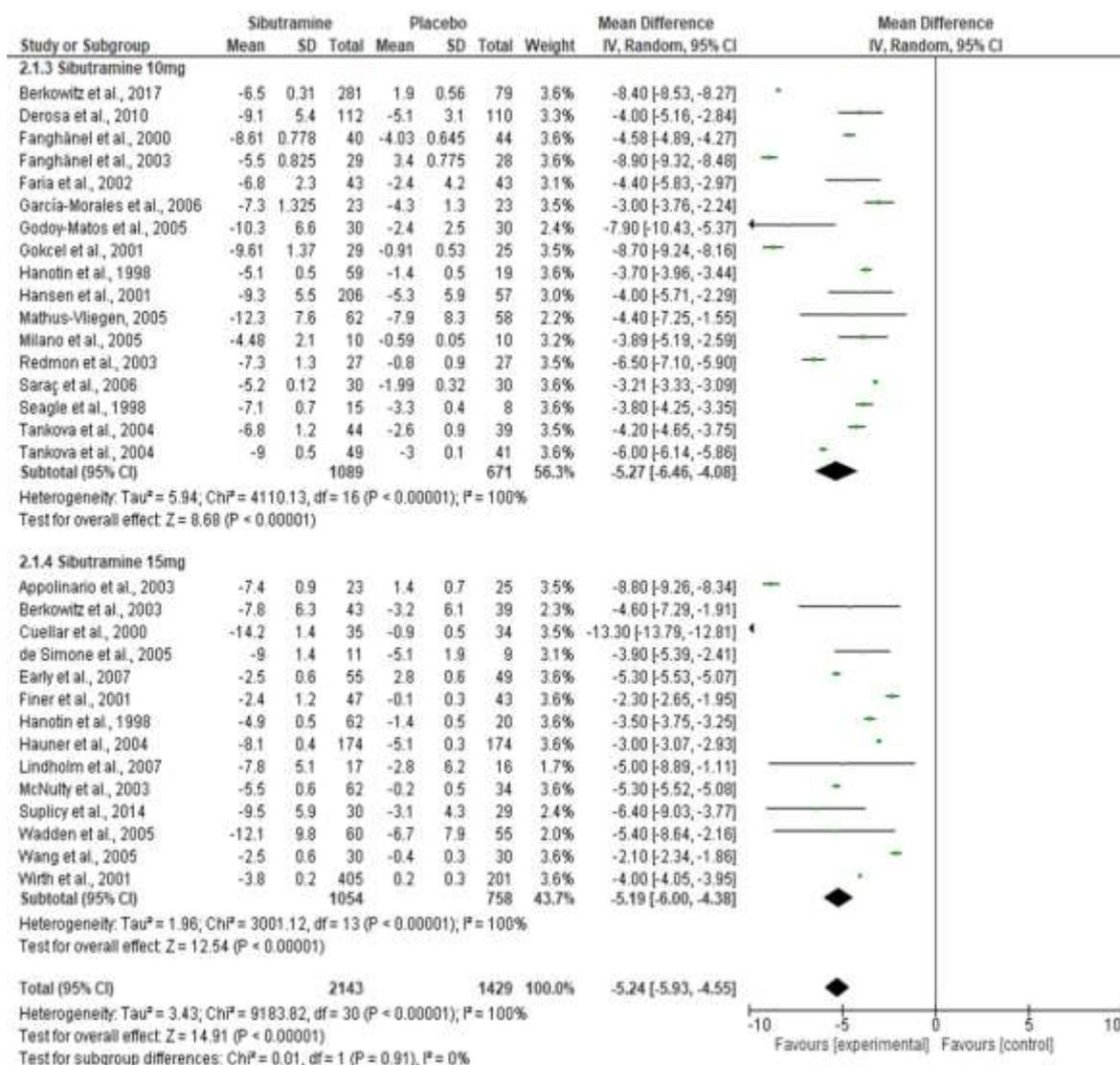
Figura 14. Relatos de efeitos colaterais em pacientes recebendo sibutramina ou placebo em ensaios clínicos para tratamento da obesidade



3.7 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA SIBUTRAMINA NA PERDA DE PESO

Quanto à análise da eficácia da sibutramina para perda de peso, os estudos foram classificados como de moderada e baixa qualidade, apresentando extrema heterogeneidade ($I^2 = 100\%$). A análise foi realizada em separado por dose de 10 e 15 mg ao dia, que mostraram resultados semelhantes: -5,27 Kg (IC95% = -6,46 – -4,08 Kg) e -5,19 Kg (IC95% = -6,00 - -4,38 kg), respectivamente, acima do obtido com o placebo. Em todos os pacientes analisados a perda ponderal superior ao placebo foi de 5,24 kg (IC95% = -5,93 – -4,55 Kg) (Figura 15).

Figura 15. Perda de peso em quilogramas relatada nos estudos clínicos de sibutramina no tratamento da obesidade



Todos estes estudos consistentemente favoreceram o uso da sibutramina no tratamento da obesidade, uma vez que demonstram redução significativa de peso, em média de 5 Kg, em adição ao tratamento não farmacológico.

3.8 SEGURANÇA CARDIOVASCULAR DA SIBUTRAMINA

Para avaliar o impacto do uso da sibutramina em desfechos cardiovasculares, James et al. (2010) realizaram o *Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial* (SCOUT), um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com fase cega inicial pré-randomização (período introdutório ou de *lead in*). O estudo foi realizado após a aprovação do produto, como um compromisso assumido com as autoridades regulatórias europeias. Foram incluídos 10.744 pacientes (dos quais foram randomizados 9.805) com sobrepeso ou com obesidade, 55 anos de idade ou mais, com alto risco de eventos cardiovasculares (sendo a maioria portadora de contraindicação para uso de sibutramina). No estudo, pacientes com alto risco cardiovascular foram mantidos em tratamento com sibutramina, independente da perda de peso, o que é contraditório às instruções de uso habitual. Os pacientes incluídos no estudo formaram 3 subgrupos de risco cardiovascular segundo as seguintes definições:

- Diabéticos sem doença cardiovascular – participantes com histórico de DM2 e pelo menos um outro fator de risco (hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual do tabagismo, nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria), mas sem histórico de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, ou doença vascular periférica pré-existente;
- Doença cardiovascular sem DM2 – participantes com um histórico de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, ou doença arterial periférica oclusiva pré-existentes, mas sem histórico de DM2 com pelo menos um outro fator de risco;
- Doença cardiovascular e DM2 – participantes com um histórico pré-existente de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, ou doença arterial periférica oclusiva, além de histórico de DM2 com pelo menos um outro fator de risco.

Avaliando o conjunto de todos indivíduos tratados com sibutramina, observou-se aumento de 16% no risco do desfecho primário, o qual era composto por infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular (561/4906, 11,4%), comparados com indivíduos tratados com placebo (490/4808, 10,0%) (taxa de risco 1,161 IC95% 1,029, 1,311; $p = 0,015$). Não houve diferença significativa na incidência de morte cardiovascular ou mortalidade por todas as outras causas entre os pacientes dos grupos sibutramina e placebo.

A análise dos grupos de pacientes estratificados pelo histórico de doença cardiovascular e de DM2 mostrou que o aumento do risco de eventos cardiovasculares ocorreu apenas nos pacientes com doença cardiovascular e com DM2, observando-se uma tendência no grupo com doença

cardiovascular sem DM2. Nenhum risco foi identificado nos pacientes com diabetes sem doença cardiovascular (Tabela 4).

Tabela 4. Frequências e razão de chances de eventos cardiovasculares observados nos diferentes grupos de pacientes no estudo SCOUT

Grupo	Placebo		Sibutramina		Razão de P chances	
	N	Eventos (%)	N	Eventos (%)	(IC 95%)	
Diabéticos sem doença cardiovascular	1.178	77 (6,5)	1.207	79 (6,5)	1,01 (0,737 – 1,383)	0,951
Doença cardiovascular sem DM2	793	66 (8,3)	759	77 (10,1)	1,274 (0,915 – 1,774)	0,151
Doença cardiovascular e DM2	2.901	346 (11,9)	2.906	403 (13,9)	1,182 (1,024 – 1,354)	0,023

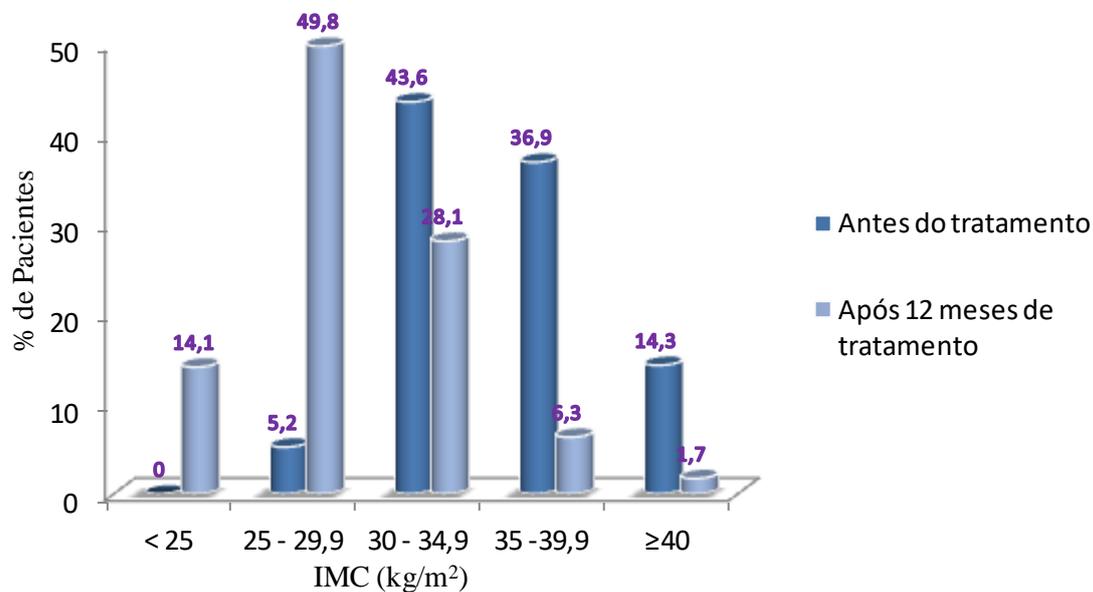
Fonte: James, 2010.

Mediante estes resultados, em 2010, as autoridades regulatórias da Europa retiraram a sibutramina do mercado, enquanto nos Estados Unidos da América o fabricante suspendeu sua comercialização. A ANVISA também reavaliou a sibutramina neste período e, após extensa e profunda análise, concluiu que o seu benefício era maior que o seu risco, desde que utilizada adequadamente e para determinados perfis de pacientes, e manteve o registro da sibutramina no Brasil (ANVISA, 2011).

Hayes et al. (2015) avaliou desfechos cardiovasculares entre 100.974 pacientes que fizeram uso de sibutramina (23.927) ou orlistate (77.047) no Reino Unido, durante o período que a sibutramina era aprovada lá. Assim como foi observado no SCOUT, a sibutramina foi associada com aumento das taxas de eventos cardiovasculares agudos apenas em pessoas com doença cardiovascular pré-existente. O que leva a conclusão dos autores de que a proibição da sibutramina naquele mercado foi inapropriada para pessoas sem doença cardiovascular.

Dedov et al. (2018) avaliaram a efetividade e segurança da sibutramina no tratamento da obesidade na atenção primária (estudo com dados de mundo real) em 98.774 indivíduos de 142 cidades na Rússia no estudo PRIMAVERA (*Program of Reduxine Safety Monitoring for Weight Reduction in Patients with Alimentary Obesity in Routine Clinical Practice*). A duração do tratamento variou entre 3 e 12 meses, ocorrendo maior perda ponderal nos pacientes que utilizaram a medicação por mais tempo (perda de peso de 9,5% em 3 meses vs. 19,7% em 12 meses). Grande parte da população apresentava comorbidades, tais como: DM2 18,8% e hipertensão arterial controlada por anti-hipertensivos 6,5%. O efeito positivo no peso corporal resultou em mudança considerável no estado nutricional da população, onde inicialmente 94,8% dos participantes apresentavam diagnóstico de obesidade e, ao final do estudo o percentual foi de 36,1% (Figura 16). Os efeitos adversos relacionados à sibutramina foram relatados por 36% dos pacientes, porém sem nenhum evento adverso considerado sério e uma taxa de abandono extremamente baixa (0,18%). Não houve modificações na pressão arterial ou frequência cardíaca.

Figura 16 Variação do estado nutricional antes e após 12 meses de tratamento com sibutramina no estudo de vida real russo PRIMAVERA



Fonte: Dedov et al., 2018.

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO USO DA SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

4.1 REVISÃO DE LITERATURA PARA O ESTABELECIMENTO DAS PREMISSAS UTILIZADAS NA ANÁLISE ECONÔMICA

4.1.1 ESTUDOS DE CUSTOS DA OBESIDADE NO BRASIL

Foram identificados 5 trabalhos realizados no Brasil, que avaliaram e discutiram aspectos econômicos da obesidade e condições associadas. Os resultados destes estudos não são comparáveis entre si, pois os métodos utilizados foram diferentes, tais como: tipos de custos incluídos (custos diretos, médicos e não médicos, e custos indiretos), estimativas ambulatoriais e/ou hospitalares, a valoração dos “custos” e os períodos de análise.

Schieri et al. (2007) estimaram os custos das hospitalizações relacionadas à obesidade e às doenças associadas na perspectiva do SUS, através da metodologia do risco atribuível populacional (RAP). Todas as hospitalizações de homens e mulheres entre 20 e 60 anos foram levantadas a partir do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) para o ano de 2001. Foram demonstrados que cerca de 3% a 5% de todas as internações no Brasil foram decorrentes de doenças relacionadas diretamente à obesidade. Além disso, avaliaram também os dados de perda de produtividade pela identificação do número de dias de hospitalização. O número de dias de trabalho perdidos em função da obesidade e doenças associadas foi de 3,9 a 10,6 dias/ano, sendo que a causa mais comum desta perda de produtividade foi por DM2, seguido pelas doenças cardiovasculares.

A mesma metodologia também foi utilizada por Oliveira et al. (2011). Os custos da obesidade foram estimados a partir dos dados de gastos financeiros diretos (hospitalização, cirurgias, medicamentos, diagnóstico e outros) do Sistema de Informações Hospitalares e do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIH e SIA), que foram somados aos gastos de várias comorbidades associadas à obesidade. Os custos atribuíveis à obesidade totalizaram aproximadamente R\$ 487 milhões, representando 1,9% dos gastos com assistência à saúde de média e alta complexidade. Os custos da cirurgia bariátrica para tratar a obesidade grave perfizeram 23,8% dos custos estimados da obesidade (R\$ 116,2 milhões), apesar da prevalência da obesidade grave ser 18 vezes menor.

Da mesma forma, Bahia et al. (2012) estimaram os custos médicos relacionados ao tratamento ambulatorial e hospitalar de doenças associadas ao sobrepeso e à obesidade nos anos de 2008 a 2010. Com base nos riscos relativos e prevalência de sobrepeso e obesidade no Brasil estimou-se a fração atribuível da obesidade sobre os desfechos de interesse. O SUS gastou anualmente, entre 2008 e 2011, cerca de R\$ 3,6 bilhões por ano com o tratamento dessas doenças, sendo R\$ 2,4 bilhões com o tratamento hospitalar (68%) e R\$ 1,2 bilhões (32%) com o tratamento ambulatorial, sendo que cerca de 11% e 8,5% dos gastos hospitalares e ambulatoriais poderiam ser atribuíveis à presença de sobrepeso e obesidade, respectivamente. As doenças cardiovasculares, provavelmente pela maior frequência, foram responsáveis por 67% dos gastos, seguida pelo tratamento do câncer. Considerando que os custos indiretos (perda de produtividade, licenças médicas, morte prematura) não foram incluídos e os dados de gastos médicos foram obtidos através dos valores reembolsados às unidades de saúde, como registrados no banco de dados do DATASUS, os autores ressaltaram que esses números eram uma estimativa bastante conservadora dos gastos públicos com indivíduos com obesidade, já que o custo real do tratamento era maior do que os valores reembolsados. Os gastos assim estimados foram equivalentes a 0,09% do PIB nacional em 2010.

Rtveladze et al. (2013) publicaram os resultados de um modelo de micro-simulação visando avaliar a evolução e o impacto potencial da obesidade no Brasil, com projeções de 2010 até 2050. Um conjunto de dados híbridos foi criado a partir de dados agregados de IMC de adultos gerando um total de sete anos de dados. As distribuições de IMC, extraídas dos inquéritos nacionais foram divididas nas três categorias de IMC: peso normal ($\leq 24,9$ kg/m²), sobrepeso ($>25 - 29,9$ kg/m²) e obesidade (≥ 30 kg/m²). As distribuições específicas por sexo e por idade do país basearam-se em projeções publicadas do banco de dados da ONU sobre população por ano e foram usadas para determinar a incidência de doenças específicas do país, mortalidade (quando aplicável), taxas de sobrevivência ou casos com fatalidade e custos médicos totais anuais para 13 doenças relacionadas à obesidade. Na simulação, a obesidade e os custos com doenças relacionadas aumentariam substancialmente entre 2010 e 2050. Os custos com o câncer de mama feminino passariam de US\$ 160 milhões em 2010 para US\$ 313 milhões (dólares americanos) e os custos com o câncer colorretal também aumentariam de US\$ 115 milhões para US\$ 214 milhões no mesmo período de tempo. Os custos das doenças cardiovasculares mais que dobrariam entre 2010 a 2050, atingindo US\$ 180 milhões para doença cardiovascular em 2050 e US\$ 23 milhões para AVC. O diabetes imporia os maiores custos com a saúde, com aumento de custos de US\$ 5 bilhões em 2010 para US\$ 8,7 bilhões em 2050. No entanto, uma redução de 1% no IMC médio poderia levar a uma economia de mais de US\$ 27 bilhões em 40 anos.

Zubiaurre et al. (2017) estimaram e compararam os custos do tratamento da obesidade grave em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica ou ao tratamento clínico na perspectiva do SUS. Foram coletados dados sobre a utilização de recursos de saúde e perda de produtividade de 140 indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica e 134 com indicação da cirurgia e em acompanhamento clínico em 3 centros de tratamento especializados do SUS (Porto Alegre e Rio de Janeiro). Os custos das consultas com profissionais de saúde, medicamentos, exames e cirurgias foram obtidos de fontes governamentais. Também foram estimaram os custos com transporte, dietas especiais e cuidadores. A perda de produtividade foi estimada usando a renda mensal autorreferida. Os custos em reais foram convertidos em dólares internacionais (Int \$ 2015). No primeiro ano pós-operatório, o grupo cirúrgico teve custos mais elevados do que o grupo clínico (Int \$ 6005,47 [IC95% = 5000,18 – 8262,36] vs. \$ 2148,14 [IC95% = 1412,2 - 3506,8]; P = 0,0002); no entanto, a partir do segundo ano, os custos diminuíram progressivamente. Da mesma maneira, os custos indiretos diminuíram após a cirurgia (Int \$259,08 [IC95% = 163,63 - 662,72] vs. 368,17 [IC95% = 163,62 - 687,27]; P = 0,06). Em conclusão, os custos totais foram maiores no grupo cirúrgico nos primeiros 2 anos após a cirurgia, porém a partir do terceiro ano, os custos do grupo cirúrgico foram menores do que no grupo clínico.

4.1.2 ANÁLISES ECONÔMICAS DO TRATAMENTO DA OBESIDADE COM SIBUTRAMINA

Warren et al. (2004) realizaram uma análise de custo-utilidade do tratamento de 12 meses com sibutramina em comparação ao aconselhamento dietético e de mudança de estilo de vida no Reino Unido. O modelo utilizou como desfechos: redução do risco de doença coronariana, redução de novos casos de diabetes e ganho de qualidade de vida pela perda de peso. A redução do risco cardiovascular foi feita com base na equação de Framingham. A relação entre perda de peso e qualidade de vida foi obtida de dois estudos clínicos randomizados (ECRs) que coletaram informações através do questionário SF-36 (versão resumida). Os benefícios do tratamento com a sibutramina foram considerados apenas para o ano 1, sendo que a partir do ano 2 até o ano 5 os riscos entre os grupos com e sem medicamento se igualariam. Os custos foram analisados usando uma perspectiva do sistema público de saúde e incluíram custos com medicamentos, monitoramento de pacientes e economia associada com eventos evitados (doença coronariana e diabetes). Foi realizada uma análise de sensibilidade multivariada para um cenário "mais otimista" (baixa taxa de recuperação de peso, maior valor de utilidade por kg perdido e assumindo benefícios para doença coronariana e diabetes continuariam após o tratamento) e o resultado seria um custo por QALY de aproximadamente £ 2950 e no cenário "menos otimista" (maior taxa de

ganho de peso, menor intervalo de confiança para utilidade por kg perdido e assumindo que os benefícios cessariam imediatamente após 1 ano de tratamento) o resultado seria de aproximadamente £ 20.602 por QALY. Esse trabalho foi financiado pela indústria farmacêutica Abbott.

Esse modelo gerou dados para a submissão ao National Institute of Clinical Effectiveness (NICE) no Reino Unido com dados de 4 estudos de sibutramina utilizados para determinar a relação entre perda de peso e qualidade de vida. As observações mensais do instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida (SF-36) de 854 pacientes foram convertidas em valores de utilidade. Os resultados mostraram que os pacientes com placebo ganharam utilidade a uma taxa de 0,00142 por kg perdido e os que receberam sibutramina ganharam utilidade a uma taxa ligeiramente maior de 0,00185 por kg perdido. O ganho total de QALY com o tratamento com sibutramina foi de 26,76 em 5 anos e o custo por QALY foi de £ 10.530. As tecnologias com um custo por QALY desta ordem de grandeza são normalmente consideradas como sendo apropriadas para o sistema de saúde do Reino Unido.

Malone et al. (2005) realizaram a primeira análise de custo-efetividade do tratamento farmacológico da obesidade com sibutramina nos Estados Unidos. A comparação foi feita com um programa multidisciplinar de manejo do peso para o qual cada indivíduo desembolsava US\$ 100. A perspectiva da análise foi de uma operadora de saúde privada. Os desfechos de interesse foram: a) alteração absoluta no peso corporal e alteração percentual do peso corporal ao longo de 12 meses; (b) mudança nos custos médicos relacionados com a obesidade em 12 meses antes do programa e até 12 meses após a participação no programa; e (c) custo-efetividade em termos de custo por quilo de peso perdido. A média de perda de peso foi significativamente maior no grupo sibutramina ($13,7 \pm 15,5$ libras; 4,8%) em relação ao grupo clínico ($5 \pm 13,2$ libras; 2,2%) ($P < 0,001$). A mudança no custo total relacionado à obesidade foi de US\$ 408 para o grupo de sibutramina comparado com US\$ 31 para o grupo clínico ($p < 0,001$). A mudança no custo total de assistência médica foi de US\$ 1.279 no grupo sibutramina em comparação com US\$ 271 para o grupo clínico ($P < 0,001$). A adição de sibutramina ao programa aumentou o custo total em US\$ 44 por libra adicional de perda de peso. Esse trabalho foi financiado pela indústria farmacêutica Abbott.

Brennan et al. (2006) avaliaram os benefícios clínicos e econômicos do tratamento com sibutramina na Alemanha. Foi calculada a relação de custo-efetividade da sibutramina em comparação com a melhor prática não farmacológica destinada a mudança de estilo de vida para redução de peso. A perda de peso, o número de indivíduos respondedores, o percentual de reganho de peso e a qualidade de vida (instrumento SF-36) foram obtidos de 5 estudos clínicos controlados

e randomizados prévios. Os desfechos de interesse foram os ganhos de qualidade de vida devido à perda de peso, a redução do risco de doença coronariana (DAC) e a redução na incidência de diabetes. Os resultados do modelo mostraram que o tratamento de 1.000 pacientes com sibutramina por 1 ano, extrapolando os resultados em mais de 4 anos, foi capaz de evitar 4,18 eventos cardiovasculares; 2,58 casos incidentes de diabetes e ganhar 51,5 QALYs. A razão de custo-utilidade estimada foi de € 13.707 por QALY, valor que se encaixa no intervalo de intervenção custo-efetiva para o país. Os resultados foram sensíveis à perda de peso, taxa de reganho de peso e de desconto. Esse trabalho foi financiado pela indústria farmacêutica Abbott.

Ara et al. (2007) estimaram a custo-efetividade do tratamento com sibutramina em 4 países (Alemanha, Reino Unido, Finlândia e Suíça) através do mesmo modelo utilizado anteriormente por Brennan et al. O custo incremental por QALY ficou abaixo de € 15.000 em todos os países (€ 10.734 na Suíça à € 13.707 na Alemanha). O ganho de qualidade de vida obtida com a perda de peso e base para cálculo das utilidades foi o parâmetro que mais influenciou os resultados nas análises de sensibilidade. Quando um menor intervalo de confiança para o valor de utilidade por peso perdido foi utilizado, a razão de custo-efetividade incremental média se elevou para € 23.000 por QALY. Esse trabalho foi financiado pela indústria farmacêutica Abbott.

Ara et al. (2012) realizaram uma revisão sistemática dos estudos de eficácia para perda de peso de 3 medicamentos para obesidade (sibutramina, orlistate e rimonabanto). Posteriormente, desenvolveram um modelo de decisão para avaliar a custo-efetividade em termos de aumento na qualidade de vida e cálculo do custo por QALY. Um registro de pacientes acompanhados nos serviços médicos do Reino Unido (General Practice Research Database) serviu como base de dados para o modelo. A história natural das consequências clínicas das alterações do IMC foi documentada através do registro da ocorrência de eventos maiores (diabetes mellitus, infarto miocárdio, AVC e morte). A trajetória do IMC ao longo do tempo para coortes de diabéticos e não-diabéticos, foi ajustada para o sexo e idade. A qualidade de vida relacionada à saúde foi obtida dos resultados da pesquisa nacional usando o instrumento EQ-5D (Health Survey for England). A variável que apresentou maior efeito nos resultados foi o período de reganho de peso, e também as alterações de qualidade de vida atribuíveis à perda de peso e a taxa de desconto. O benefício líquido das análises mostrou que a sibutramina 15mg foi a intervenção mais custo-efetiva para o limiar de £ 2000 por QALY em comparação com o orlistate e rimonabanto.

Neovius et al. (2008) realizaram uma revisão sistemática sobre os estudos de custo-efetividade e custo-utilidade da sibutramina, orlistate e rimonabanto com o objetivo de comparar as razões de custo-efetividade incremental. Os estudos com sibutramina foram conduzidos nos Estados Unidos, Reino Unido, Alemanha, Suíça e Finlândia. Todos utilizaram o período de 5 anos de

acompanhamento com 1 ano de tratamento medicamentoso. Os dados de eficácia na perda e ganho de peso foram obtidos de estudos clínicos controlados randomizados e apenas um estudo utilizou dados de um estudo observacional pós-comercialização (Alemanha). Os desfechos de interesse foram incidência de DM2 e infarto do miocárdio, que foram obtidos de outros estudos da literatura. Todos os modelos foram feitos com populações com IMC >30 kg/m², e dois estudos modelaram também populações com IMC >27 kg/m² com comorbidades. Foram realizadas análises dos subgrupos de acordo com o IMC inicial, presença ou não de comorbidades, efeitos adversos e taxas de descontinuação. Os resultados de todos os estudos mostraram razões de custo-efetividade incremental dentro do limiar de custo-efetividade do Reino Unido (£ 50.000 por QALY), embora os autores chamem atenção para incertezas em relação ao ganho de utilidades associado com a perda de peso e a taxa de ganho de peso ao longo do tempo. Sugerem a necessidade de estudos de longo-prazo para validar as extrapolações dos efeitos benéficos da perda de peso a curto-prazo sobre a saúde.

4.2 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA OBESIDADE COM SIBUTRAMINA NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Segundo as Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), as avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas. Essas análises comparativas ponderam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, ajudando nas decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos. A presente análise teve por objetivo comparar os custos e consequências do tratamento da obesidade com sibutramina ou com tratamento não farmacológico, que é o padrão vigente no sistema público de saúde brasileiro.

4.2.1 ESTRUTURA DO MODELO

Após a avaliação das análises econômicas do tratamento com sibutramina publicadas optou-se por realizar uma análise econômica mais conservadora em relação aos benefícios da perda de peso, incluindo apenas a incidência de DM2 como desfecho de saúde. Não foram incluídos os valores de QALY no modelo, pois não existem dados disponíveis para uma análise de custo-utilidade que possam refletir de forma acurada essa variável na população brasileira com obesidade e a intervenção a ser avaliada.

Foi construída uma árvore de decisão comparando o tratamento com sibutramina ao tratamento não farmacológico. Uma população com obesidade (IMC > 30 Kg/m², idade média 40 anos) seria tratada com sibutramina 15 mg/dia ou seguiria um tratamento não farmacológico por 1 ano. Os desfechos (casos de diabetes) foram analisados no período de 5 anos (Figura 16). As probabilidades de transição entre os ramos da árvore (ou seja, a proporção de pacientes em cada grupo que desenvolveria diabetes) foram obtidas de estudos da literatura internacional. Os dados epidemiológicos e premissas utilizadas no modelo estão descritos na tabela 1.

Figura 17. Árvore de decisão comparando o tratamento da obesidade com sibutramina e o tratamento não farmacológico

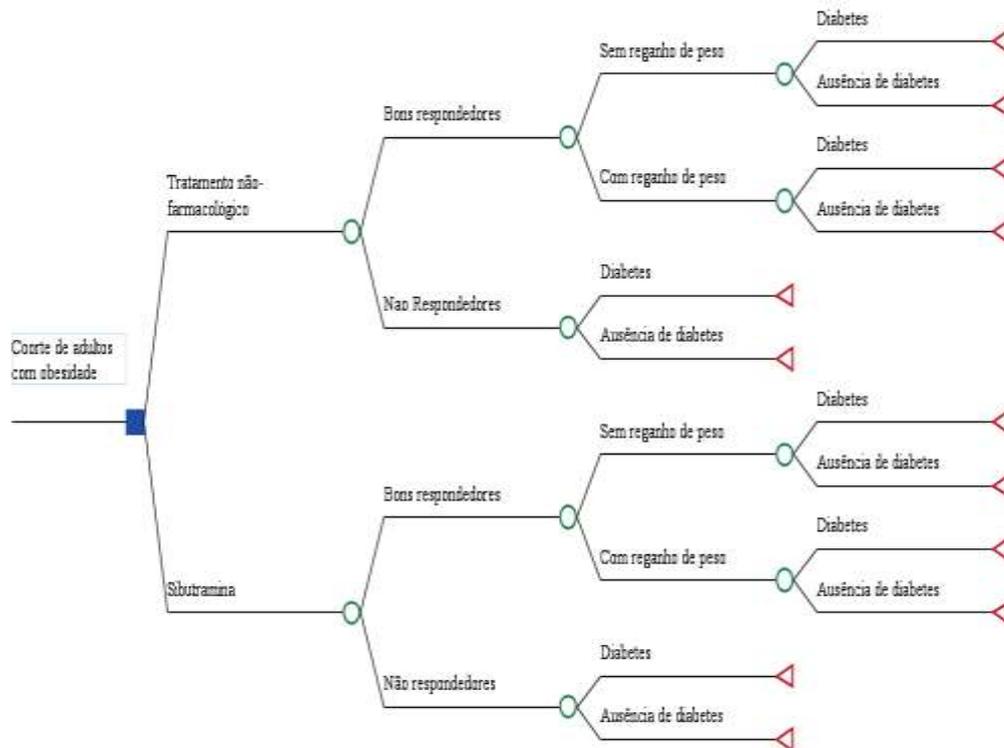


Tabela 5. Dados epidemiológicos e premissas utilizadas na árvore de decisão

Descrição da variável	Valor	Fonte
Probabilidade de abandono do tratamento com sibutramina no primeiro ano	21%	Metanálise realizada para esse trabalho
Probabilidade de resposta ao tratamento com sibutramina (perda de 10%)	18%	Metanálise de Rucker et al. 2007
Probabilidade de resposta ao tratamento não farmacológico (perda de 10%)	5%	Premissa dos autores
Probabilidade de reganho de peso após tratamento com Sibutramina ou tratamento padrão	70%	Warren et al. 2004; Brennan et al. 2005; Ara et al. 2007
Probabilidade de desenvolver DM2 com o tratamento não farmacológico	15%	Metanálise de Sonya Haw et al. 2017
Probabilidade de desenvolver DM2 com o tratamento com sibutramina	8%	Metanálise de Sonya Haw et al. 2017
Probabilidade de óbito geral	1,46%	Tábua de mortalidade IBGE
Risco relativo de óbito dos pacientes com DM2	2	IDF Atlas Group
Custo do tratamento anual com Sibutramina	R\$ 175,20	Banco de Preços em Saúde 2018
Custo do tratamento anual ambulatorial do DM	R\$ 5.062,00	Estudo ESCUDI Bahia et al. 2007

4.2.2 EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS

Em relação à efetividade, considerou-se que 5% da população de adultos com obesidade no braço de tratamento não farmacológico, que é o padrão do SUS (aconselhamento dietético e para a prática de atividade física), atingiria uma perda de peso de 10% em 1 ano.

Para a sibutramina, a metanálise dos ECRs descrita anteriormente mostrou que aproximadamente 21% dos indivíduos abandonam o tratamento precocemente, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, restando 79% dos indivíduos considerados aptos a manter o uso da sibutramina.

Os percentuais de resposta à sibutramina são extremamente variados em diferentes estudos. A metanálise de ECRs do tratamento farmacológico da obesidade de Rucker et al. (2007) demonstrou que perdas de peso de 5% e 10% seriam obtidas apenas em 32% e 18% dos pacientes em uso de sibutramina, respectivamente. Já o ECR que avaliou o uso de sibutramina por 2 anos em 602 indivíduos com obesidade (STORM trial) (James et al., 2000), demonstrou que 60% e 46% dos indivíduos atingiram perdas de peso sustentadas de 5% e 10%, respectivamente. Recentemente, Dedov et al. (2018) avaliaram a efetividade e segurança da sibutramina no tratamento da obesidade na atenção primária (estudo com dados de mundo real) em 98.774 indivíduos de 142 cidades na Rússia através de um programa chamado PRIMAVERA (Program of Reduxine Safety Monitoring for Weight Reduction in Patients with Alimentary Obesity in Routine Clinical Practice). A duração do tratamento variou entre 3 e 12 meses, havendo melhores resultados no grupo que usou a sibutramina por mais tempo (perda de peso de 9,5% em 3 meses vs. 19,7% em 12 meses). Grande parte da população apresentava comorbidades, tais como: DM2 18,8% (n = 13.155) e hipertensão arterial controlada por anti-hipertensivos 6,5% (4.537). O efeito positivo no peso corporal resultou em uma redução média do IMC de $3,4 \pm 1,53$ kg/m² após 3 meses de tratamento, de $5,4 \pm 2,22$ kg/m² após 6 meses de tratamento e de $5,4 \pm 2,22$ kg/m² após 12 meses (p < 0,001). O resultado de 1 ano de tratamento foi uma perda de peso de $\geq 5\%$ em 92,5% dos pacientes, sendo que 52,1% atingiram perdas entre 10 e 20% e 42,1% perdas $\geq 20\%$. Os efeitos adversos relacionados à sibutramina foram relatados por 36% dos pacientes, porém sem nenhum evento adverso considerado sério e uma taxa de abandono extremamente baixa (0,18%). Não houve modificações na pressão arterial ou frequência cardíaca.

Um dos desfechos analisados na árvore de decisão foi o reganho de peso após a utilização de um ano de sibutramina ou do tratamento não farmacológico. Ara et al., Warren et al. e Barren et al. utilizaram em seus modelos de custo-efetividade as probabilidades de reganho de peso de 56%, 74% e 79%, respectivamente. Foi conduzida uma nova metanálise de proporções simples e o valor

resultante foi de 70% de probabilidade de ganho de peso em 5 anos. Essa premissa foi considerada conservadora.

De uma maneira geral a sibutramina é muito bem tolerada, sendo os efeitos colaterais mais citados na literatura a constipação intestinal a boca seca. Em função disso, não foram incluídos no modelo dados sobre efeitos colaterais, e também porque a razão pela qual parte dos indivíduos que foram considerados inaptos para o tratamento e excluídos precocemente do modelo pode ter sido a ocorrência de efeitos colaterais.

4.2.3 DESFECHOS

O desfecho analisado foi a redução na incidência de DM2 após a perda de peso. Conforme exposto anteriormente, vários estudos mostram indubitavelmente o impacto da perda de peso na incidência de diabetes em populações de risco.

Assumiu-se o benefício ao longo de cinco anos para o percentual de indivíduos com obesidade que conseguisse atingir uma perda de peso sustentada de 10%, enquanto os indivíduos que abandonaram o tratamento com sibutramina precocemente e aqueles que não atingiram a perda de 10% se igualaram ao risco dos indivíduos que não responderam no braço do tratamento não farmacológico. Como forma de obter a probabilidade de diabetes nos pacientes que utilizam tratamento farmacológico e não farmacológico, foi conduzida uma nova metanálise de proporções simples utilizando os dados coletados do estudo de Sonya Haw et al.. Os estudos primários avaliados na metanálise de prevenção farmacológica do diabetes tiveram um tempo mediano de acompanhamento dos pacientes de 2,6 anos (0,5 a 6,2 anos). Como premissa, foi assumido que os valores dessas probabilidades se estenderiam ao longo de cinco anos para os indivíduos que não apresentassem ganho de peso. Na análise de sensibilidade foram testados valores com limites inferiores e superiores em torno da medida obtida.

4.2.3 CUSTOS DA SIBUTRAMINA PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Os custos foram levantados a partir da perspectiva do SUS. Na ausência de dados de custos do tratamento ambulatorial da obesidade com e sem medicamentos no Brasil, assumiu-se que ambos os grupos teriam o mesmo custo de acompanhamento ao longo do tempo, diferindo apenas no custo do medicamento e no custo dos casos incidentes de diabetes.

A sibutramina genérica 10 mg e 15 mg tem sido comprada por entes públicos e encontra-se registrada no Banco de Preços em Saúde (BPS, 2018) do Ministério da Saúde desde 2016 com valores unitários variáveis, de R\$ 0,48 a R\$1,48 por comprimido de 15 mg. Assumiu-se o menor

custo do tratamento com sibutramina por 1 ano (R\$175,20), já que na possibilidade de compra centralizada pelo governo federal, grandes descontos poderão ser negociados.

Para estimativa do custo do diabetes utilizou-se os resultados do estudo nacional de Bahia et al. (2011) que estimou o custo anual do tratamento ambulatorial de um indivíduo com DM2 no SUS. Foi um estudo de micro-custeio através da coleta de dados sobre utilização de recursos de saúde com 1.000 adultos com diabetes atendidos em diferentes unidades de saúde pública, 8 cidades em 3 regiões do Brasil. Apenas os custos médicos diretos foram considerados (perspectiva do SUS pagador). Os custos diretos não médicos, custos indiretos e custos com hospitalizações não foram incluídos, o que torna a estimativa de gastos públicos com um indivíduo com diabetes conservadora. O custo anual por paciente seria de US\$ 1.335/R\$ 5.062. Os valores em dólares foram convertidos em reais através da taxa de conversão disponibilizada pelo Banco Central do Brasil para 2018 (US\$ 1 = R\$ 3,7918) (<https://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>).

4.2.5 MORTALIDADE

A literatura mostra que indivíduos com diabetes apresentam taxas de mortalidade maiores do que a população geral, com uma expectativa de vida reduzida em 5 a 6 anos, embora nas últimas décadas, uma redução da mortalidade por diabetes tenha sido observada em vários países, inclusive no Brasil (KONDAPALLY et al., 2011; SCHIMIDT et al., 2015). A International Diabetes Federation estimou que quase 5,1 milhões de mortes em 2013 poderiam ser atribuídas ao diabetes, ou 8,4% da mortalidade global por todas as causas entre adultos (20 – 79 anos)(IDF DIABETES ATLAS GROUP, 2015). Nos EUA, estima-se que 11,5% de todas as mortes em adultos foram atribuídas ao diabetes e entre as características examinadas, de longe, a maior proporção de mortes atribuíveis ao diabetes, 19,4%, ocorreu entre as pessoas com obesidade, em comparação com apenas 8,8% entre aqueles sem obesidade (STOKES et al., 2017).

Através da análise dos dados nacionais do grande estudo Global Burden of Disease (GBD 2015), Duncan et al. (2017) demonstraram o impacto do diabetes no Brasil em termos de mortalidade geral, mortalidade precoce e anos de vida perdidos por incapacidade (DALY). Para cada 100 pessoas-anos vividos, dois anos adicionais de vida ajustados pela qualidade são perdidos por morte e complicações de diabetes e estados menores de hiperglicemia, e quase metade das mortes ocorrem antes dos 60 anos.

Na presente análise, utilizou-se a taxa de mortalidade da população adulta brasileira e assumiu-se que a presença de diabetes dobraria o risco de morte. Essa premissa foi baseada nos resultados de estudos de mortalidade em diversas populações com diabetes que mostram consistentemente um

risco relativo de morte em torno de 2, embora existam variações entre sexos e faixas etárias (Tabela 6).

A probabilidade de óbito na população geral foi obtida a partir das tábuas de mortalidade publicadas pelo IBGE. A população base utilizada para a obtenção dos valores foi de 40 anos, sendo a probabilidade de óbito em 5 anos o somatório das probabilidades ao longo de 5 anos de vida do indivíduo relatado no caso base.

Tabela 6. Riscos relativos de morte, ajustados para sexo e idade, usados para estimar a proporção de todas as mortes atribuíveis a diabetes melito tipo 2

Table 1 - Age and sex-specific relative risks of death used to estimate the proportion of all deaths attributable to diabetes.										
Age group	DECODE study ^a		DECODA study ^b [Indians in Mauritius and Fiji]		DECODA study ^c [All]		Taiwan study ^d		NHANES ^e	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females	Males	Females
20-29	3.66	6.05	3.40	5.12	3.70	5.95	5.42	4.68	3.08	3.20
30-39	3.38	5.41	3.50	4.98	3.30	5.61	5.26	4.64	4.60	3.10
40-49	1.85	3.14	2.60	3.65	1.95	3.41	4.24	4.25	2.80	2.80
50-59	1.63	2.64	2.30	3.29	1.65	2.73	3.02	3.44	2.00	2.60
60-69	1.60	2.04	1.60	2.51	1.62	2.08	2.22	2.58	1.65	2.10
70-79	1.39	1.79	1.50	2.42	1.40	1.78	1.46	1.61	1.40	1.60

^a Used for Europe, Australia and New Zealand.
^b Used for South Asia.
^c Used for Africa and Eastern Mediterranean.
^d Used for Western Pacific (except Australia and New Zealand).
^e Used for North and South America and the Caribbean.

Fonte: IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. Diabetes Res Clin Prac 2015; 109:461-465.

4.2.6 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A análise de sensibilidade determinística foi realizada para a verificação da influência das variáveis no resultado final. Os valores mínimos e máximos foram determinados a partir de busca bibliográfica, quando disponível. Na ausência de dados da literatura, uma variação de 30% em torno da medida pontual foi utilizada para as análises. Foi desenvolvido um diagrama de tornado explicitando as informações mais impactantes na razão de custo-efetividade incremental.

A partir dos resultados do diagrama de tornado foi construída a análise de sensibilidade probabilística, simulando 10.000 amostras dentro da árvore construída com o objetivo de verificar o desempenho do modelo, bem como, o percentual de casos dentro dos cenários de aceitabilidade da nova tecnologia. Os custos e probabilidades mais impactantes no resultado final foram transformados em distribuições de probabilidades. As variáveis de custo foram modeladas como distribuição gama e as probabilidades em distribuição beta.

Os parâmetros utilizados para as análises de sensibilidades estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Parâmetros e variações utilizados para as análises de sensibilidades

Variável	Valor pontual	Menor valor	Maior valor
Custo do tratamento anual de DM	R\$ 5.062,00	R\$ 3.543,40	R\$ 6.580,60
Custo do tratamento anual com Sibutramina	R\$ 175,20	R\$ 122,64	R\$ 227,76
Probabilidade de resposta ao tratamento com Sibutramina	0,180	0,180	0,521
Probabilidade de resposta ao tratamento não farmacológico	0,05	0,035	0,065
Probabilidade do paciente desenvolver DM2 no braço não tratado	0,150	0,105	0,195
Probabilidade do paciente desenvolver DM2 no braço com Sibutramina	0,080	0,056	0,104
Probabilidade de óbito geral	0,015	0,010	0,019
Probabilidade de recidiva de peso após completar o tratamento	0,700	0,490	0,910

LIMIAR DE DISPOSIÇÃO A PAGAR

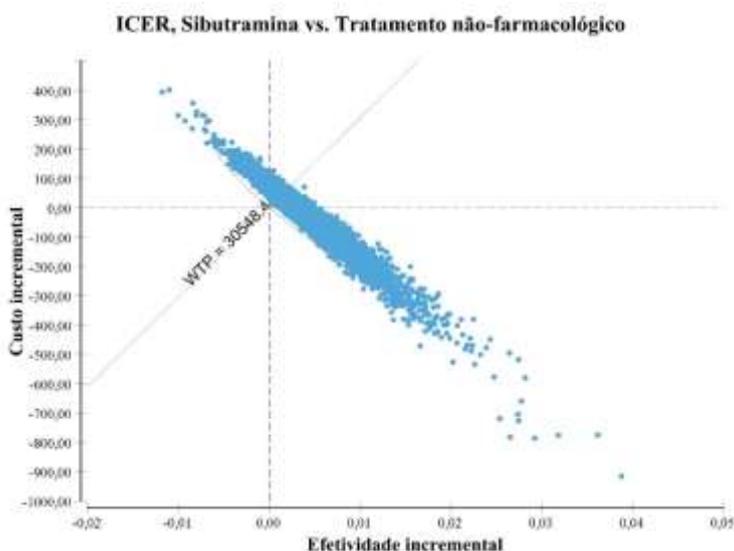
Uma vez que não existe limiar de disposição a pagar específico e definido para análises econômicas conduzidas no Brasil, foi utilizado o valor de 1 vez o Produto Interno Bruto (PIB) per capita (R\$ 30.548,40) (IBGE 2016), de acordo com as orientações presentes na Diretriz Nacional de Análises Econômicas em Saúde (BRASIL, 2014)

4.2.7 RESULTADOS

O resultado preliminar do modelo de custo-efetividade comparando o tratamento da obesidade na população adulta (sem DCV e sem DM) com sibutramina (15 mg/dia durante 12 meses) ou com o tratamento não farmacológico (tratamento padrão do SUS) mostrou que a estratégia de tratamento com sibutramina foi DOMINANTE para o caso base (Razão de custo-efetividade incremental, RCEI = - R\$ 602,35)

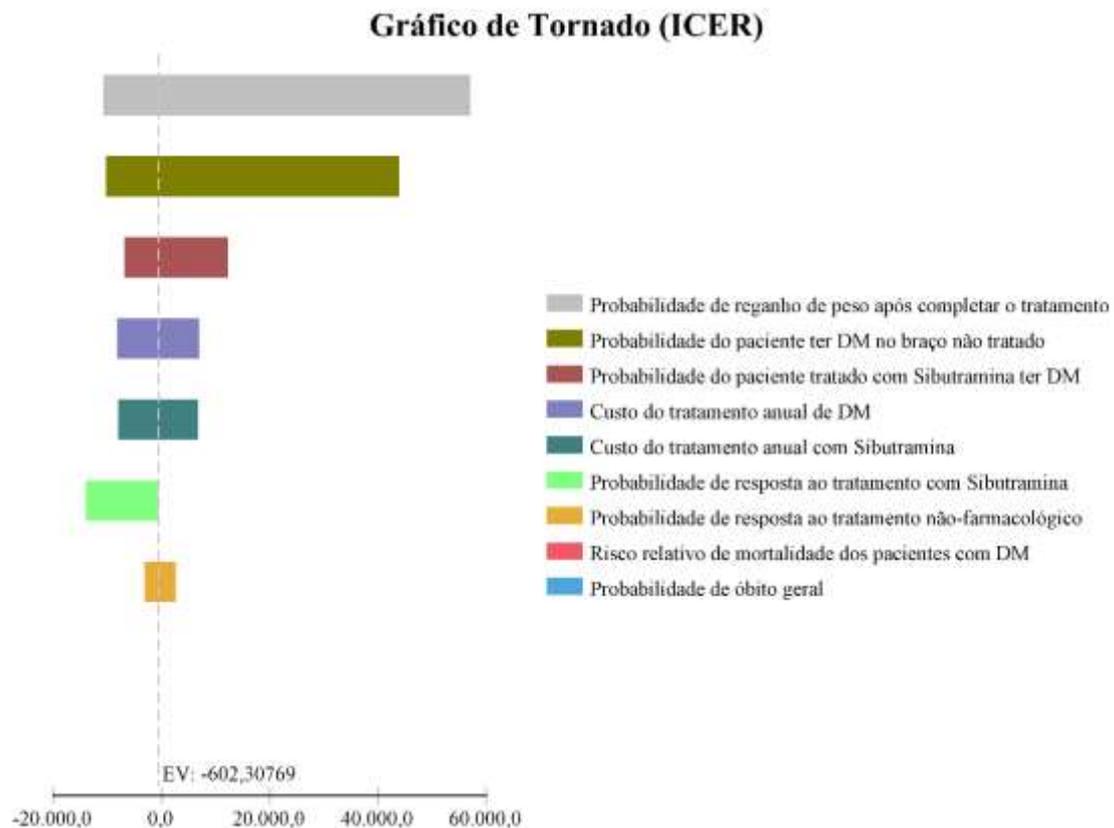
Após a análise de sensibilidade não houve modificação significativa dos resultados, ou seja, o tratamento da obesidade com sibutramina durante 12 meses permaneceu sendo uma estratégia DOMINANTE em 44,97% das simulações (menor custo e maior efetividade); em 22,98% das simulações o tratamento com sibutramina teria um custo e uma efetividade maior (abaixo do limiar de disposição a pagar de 1 PIB/per capita); em 20,83% das simulações o tratamento com sibutramina teria um custo e efetividade maiores (acima do limiar de disposição a pagar de 1 PIB/per capita) e em 11,11% das simulações o tratamento não farmacológico seria dominante (Figura 17).

Figura 18. Gráfico de quadrantes: plano de custo-efetividade (WTP = willingness to pay ou limiar de disposição a pagar)



A Figura 18 demonstra a influência dos parâmetros utilizados no modelo sobre os resultados. Os parâmetros que mais influenciaram os resultados foram a probabilidade de ganho de peso ao longo de 5 anos e a probabilidade de desenvolver diabetes no grupo em tratamento não farmacológico.

Figura 19. Gráfico de Tornado: influência dos parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade sobre os resultados



4.2.8 LIMITAÇÕES DO MODELO

Quase todas as análises econômicas do uso da sibutramina incorporam a melhora na qualidade de vida e as preferências individuais sobre os estados de saúde obtidos com a perda de peso para o cálculo do custo por QALY (anos de vida ajustados para qualidade). Optou-se pela não inclusão dessa variável no modelo em função da inexistência de dados sobre qualidade de vida para a população com obesidade no Brasil e fraqueza da utilização de dados internacionais.

Embora algumas análises econômicas com a sibutramina tenham incorporado os benefícios sobre os fatores de risco cardiovascular e extrapolação para redução de eventos maiores (IAM e AVC) através da equação de Framingham, na presente análise optamos por sermos conservadores e não incluímos desfechos cardiovasculares. A publicação do estudo SCOUT em 2010, em populações

de alto risco cardiovascular, demonstrou um incremento do risco de infarto não fatal e AVC não fatal em 16% após 3,4 anos de uso de sibutramina em relação ao grupo placebo, e levantou muitas discussões sobre o efeito da sibutramina sobre o sistema cardiovascular motivando a retirada do medicamento do mercado europeu e norte-americano. Esse efeito deletério não foi observado em nenhum outro estudo clínico ou observacional com sibutramina com populações de menor risco cardiovascular, o que fortalece a posição adotada pelas nossas sociedades médicas de reivindicar a manutenção da comercialização no Brasil, o que foi acordado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2011).

Além disso, o excesso de peso está claramente associado a outras condições mórbidas não incluídas nessa análise, tais como: diversos tipos de câncer (mama, ovário, endométrio, colorretal, pâncreas, vesícula biliar, adenocarcinoma de esôfago), osteoartrose, hipertensão arterial e AVC, apnéia do sono, infertilidade, doença hepática gordurosa não-alcóolica, entre outras. A relação entre o excesso de peso e desenvolvimento de diversos tipos de câncer já está muito bem estabelecida (ARNOLD et al., 2015) e é um importante problema de saúde pública mundial. O estudo Global Burden of Disease (GBD) (LIM et al., 2012) sugere que esse risco varie entre 3 a 10% para cada incremento do IMC, e que 3 - 9% da mortalidade por câncer em 2010 possa ser atribuível ao excesso de peso, porém ainda não existem estudos comprovando que a perda de peso seja um fator protetor no desenvolvimento do câncer.

4.3 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário foi realizada de acordo com Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário para o sistema de saúde do Brasil (BRASIL, 2014). Os dados epidemiológicos e premissas utilizadas no modelo de impacto orçamentário estão descritos na Tabela 8.

A população elegível foi calculada com base nas projeções populacionais obtidas no site do IBGE para o ano de 2018 a 2022, e para a faixa etária recomendada em bula para o uso da sibutramina (≥ 18 e ≤ 65 anos). A extensão de indicação para o uso em adolescentes ainda não consta em bula, porém alguns estudos clínicos já foram conduzidos com essa população demonstrando eficácia e segurança da sibutramina. Essa população não foi incluída na presente análise.

Para a prevalência de obesidade entre homens e mulheres foram utilizados os dados da Pesquisa de Orçamentos Domiciliares (POF/IBGE 2008-2009) que fornece dados precisos pela obtenção direta de peso e altura dos participantes em seus domicílios, além de possuir abrangência nacional.

A taxa de crescimento anual da obesidade foi obtida dos resultados do VIGITEL 2017 (0,67%/ano para homens e mulheres) (VIGITEL, 2017). Embora os dados de peso e altura do VIGITEL não tenham a precisão dos dados da POF, pois são autorreferidos, seus resultados anuais permitem o cálculo da taxa de incremento anual.

A presença de doença cardiovascular é contraindicação definitiva para o uso de sibutramina, então foram excluídos do modelo 7,7% da população que teria doença cardiovascular (4,7% doença coronariana, 1,3% doença cerebrovascular e 1,7% insuficiência cardíaca congestiva). Esses dados foram obtidos do estudo ELSA (Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto) (SCHIMIDT et al., 2015), que é o maior estudo epidemiológico observacional da América Latina e o único no Brasil que acompanha uma coorte de 15.105 indivíduos adultos em relação ao desenvolvimento e progressão de doenças crônicas clínicas e subclínicas, particularmente doenças cardiovasculares e diabetes. Embora as prevalências das três condições cardiovasculares tenham sido somadas para definição de uma população inapta ao uso da sibutramina, podemos estar superestimando esse número pela possibilidade de um mesmo indivíduo possuir duas ou três condições simultaneamente.

O período de uso da sibutramina de 12 meses foi estabelecido pelo painel de especialistas (ANEXO 3), porém há um período de “teste” quando se observa quais os indivíduos respondem bem à sibutramina (perda de pelo menos 5% peso em 3 meses). Após esse período apenas os “respondedores” manteriam o uso pelo restante do tempo.

Foram realizadas duas análises de impacto orçamentário em 5 anos. Na primeira análise foram calculados apenas os resultados do custo incremental da sibutramina. Na segunda análise, a população de adultos com diabetes (6,2%, PNS 2013) foi excluída. Isso foi feito para que fosse possível avaliar o impacto da redução de peso sobre a incidência de diabetes e os respectivos custos de tratamento, embora a presença de DM2 não seja uma condição excludente para o uso de sibutramina, já que esses indivíduos se beneficiam muito da perda de peso e não apresentam maior risco de complicações a curto prazo, conforme demonstrado nos estudos clínicos realizados especificamente com essa população. Nesse caso foram utilizados dados da literatura para estimar a incidência de diabetes ano a ano na população com obesidade e a redução de casos após a perda de peso.

Em função da ausência de dados disponíveis sobre a taxa anual de penetração de uma medicação para o tratamento da obesidade no SUS, a taxa de penetração da sibutramina foi arbitrada em 50% ao ano para os 5 anos, assumindo que apenas metade da população elegível teria acesso aos

serviços de saúde e ao tratamento com sibutramina. Essa taxa poderá ser modificada para novas análises.

O custo por comprimido de sibutramina 15 mg foi obtido no Banco de Preços em Saúde (BPS) que apresenta uma média ponderada de todas as compras governamentais de sibutramina. Assumiu-se o menor custo do tratamento com sibutramina por 1 ano (R\$ 0,48 por comprimido, R\$ 175,20 em 1 ano). Cabe ressaltar que na possibilidade de compra centralizada da sibutramina pelo governo federal, maiores descontos poderão ser negociados o que diminuiria ainda mais o impacto orçamentário da incorporação desse medicamento.

Embora seja difícil estimar todos os potenciais custos evitados pela redução significativa do peso, incluímos na análise de impacto orçamentário apenas os custos evitados com base na redução do número de casos de diabetes ao longo de 5 anos.

Tabela 8. Dados epidemiológicos e premissas da análise de impacto orçamentário

Descrição da variável	Fonte
População adulta - Brasil 2018	Projeções IBGE
Prevalência de obesidade	POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009
Taxa de incremento anual da prevalência de obesidade	VIGITEL 2017 - Vigilância de Fatores de Risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) do Ministério da Saúde
Prevalência de doença cardiovascular	Estudo ELSA Brasil - Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
Prevalência de Diabetes Mellitus	PNS - Pesquisa Nacional de Saúde 2013
Incidência de Diabetes na população adulta com obesidade	Colditz GA et al. 1995

Percentual de indivíduos com obesidade elegíveis para o tratamento com Sibutramina	Premissa considerando que 10% da população com obesidade em tratamento não farmacológico teria "sucesso" terapêutico
Percentual de abandono do tratamento	Metanálise realizada para esse trabalho
Percentual de bons respondedores (perda 10%)	Cenário 1: Rucker D et al. 2007 Cenário 2: James WP et al. 2000 Cenário 3: Dedov II et al. 2017
Percentual de redução de novos casos de diabetes com a perda de peso	Extrapolação dos resultados da metanálise de intervenções farmacológicas para prevenção do diabetes Sonya Haw J et al. 2017
Mortalidade geral população adulta brasileira	Tábua de mortalidade IBGE
Mortalidade população adulta com diabetes	IDF Atlas Group 2015
Custos da Sibutramina	Banco de Preços em Saúde / Ministério da Saúde
Custos do tratamento ambulatorial de um paciente diabético no SUS	Estudo ESCUDI- Estudo de Custos do Diabetes no Brasil

4.3.1 RESULTADOS

4.3.1.1 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO APENAS COM O CUSTO INCREMENTAL DA SIBUTRAMINA

Considerando diferentes valores de efetividade para o tratamento de sibutramina e uma taxa de penetração no mercado de 50% a cada ano, obteve-se um impacto orçamentário em 5 anos que variou de R\$ 542.295.243 à R\$ 902.534.227 (tabelas 9, 10 e 11).

Tabela 9. Impacto orçamentário em 5 anos da incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no Sistema Único de Saúde brasileiro, considerando uma taxa de penetração de 50% e efetividade de 18%

Cenário 1 - Efetividade de 18% (Metanálise)						
	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Custo da sibutramina	R\$ 444.708.457	R\$ 24.664.711	R\$ 24.383.590	R\$ 24.298.052	R\$ 24.240.431	R\$ 542.295.243

Tabela 10. Impacto orçamentário em 5 anos da incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no Sistema Único de Saúde brasileiro, considerando uma taxa de penetração de 50% e efetividade de 46%

Cenário 2 - Efetividade de 46% (Estudo clínico controlado e randomizado)						
	2018	2019	2020	2033	2022	Total
Custo da sibutramina	R\$ 687.276.707	R\$ 38.118.190	R\$ 37.683.730	R\$ 37.551.536	R\$ 37.462.485	R\$ 838.092.649

Tabela 11. Impacto orçamentário em 5 anos para a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no Sistema Único de Saúde brasileiro, considerando uma taxa de penetração de 50% e efetividade de 52%

Cenário 3 - Efetividade de 52% (Estudo de mundo real)						
	2018	2019	2020	2033	2022	Total
Custo da sibutramina	R\$ 740.121.933,04	R\$ 41.049.126	R\$ 40.585.261	R\$ 40.438.902	R\$ 40.343.004	R\$ 902.534.227

A Tabela 12 apresenta o impacto orçamentário em 5 anos considerando diferentes taxas de penetração no mercado a cada ano e o menor e o maior valor de efetividade do tratamento com sibutramina.

Tabela 12. Impacto orçamentário em 5 anos considerando diferentes taxas de penetração no mercado

Taxa de penetração (ano a ano)	Impacto orçamentário em 5 anos (menor - maior efetividade)
Caso base 50% - 50% - 50% - 50% - 50%	R\$ 542.295.243 – R\$ 902.534.227
20% - 30% - 40% - 50% - 60%	R\$ 650.754.292 – R\$ 1.083.041.072
30% - 40% - 50% - 60% - 70%	R\$ 759.213.341 – R\$ 1.263.547.918
40% - 50% - 60% - 70% - 80%	R\$ 867.672.390 – R\$ 1.444.054.763
50% - 60% - 70% - 80% - 90%	R\$ 976.131.438 – R\$ 1.629.561.608
60% - 70% - 80% - 90% - 100%	R\$ 1.084.590.487 – R\$ 1.805.068.454

4.3.1.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM REDUÇÃO DOS CASOS DE DIABETES

Conforme demonstrado anteriormente, pequenas perdas de peso já são capazes de reduzir a incidência de DM2 em indivíduos com obesidade. As tabelas 7, 8 e 9 mostram o impacto orçamentário do tratamento com sibutramina considerando o percentual de indivíduos com obesidade que responderam bem ao tratamento (perda de 10%) e mantiveram a perda de peso em 5 anos e, conseqüentemente, apresentaram uma menor incidência de diabetes.

No caso-base (efetividade de 18% e taxa de penetração de 50%) teríamos menos 259.136 casos de diabetes em 5 anos e R\$ 1.311.745.328 de custos evitados para o tratamento ambulatorial

desses indivíduos. Subtraindo desse montante o custo com a aquisição da sibutramina, teríamos uma economia no orçamento de R\$ 769.450.084 em 5 anos (tabela 13). Assumindo maiores efetividades do tratamento com sibutramina (46% e 52%), teríamos 662.236 a 750.054 casos de diabetes evitados e uma economia para o orçamento de R\$ 2.514.145.411 a R\$ 2.894.239.750 em 5 anos (tabelas 14 e 15).

Tabela 13. Impacto orçamentário em 5 anos e número de casos evitáveis de diabetes melito tipo 2 com a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no Sistema Único de Saúde brasileiro, considerando uma taxa de penetração de 50% efetividade de 18%

	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Custo da sibutramina	R\$ 444.708.457	R\$ 24.664.711	R\$ 24.383.590	R\$ 24.298.052	R\$ 24.240.431	R\$ 542.295.243
Custo dos novos casos de diabetes	R\$ 416.828.880	R\$ 247.017.086	R\$ 259.171.603	R\$ 271.367.904	R\$ 283.547.307	R\$ 1.477.932.782
Total	R\$ 861.537.337	R\$ 271.681.798	R\$ 283.555.193	R\$ 295.665.957	R\$ 307.787.738	R\$ 2.020.228.025
Casos evitados de diabetes	-	65.496	64.749	64.522	64.369	259.136
Custo evitado	-	R\$ 331.538.940	R\$ 327.760.161	R\$ 326.610.380	R\$ 325.835.845	R\$ 1.311.745.328
Custos evitados sem o custo da sibutramina	-	R\$ 306.874.229	R\$ 303.376.571	R\$ 302.312.327	R\$ 301.595.414	R\$ 769.450.084

Tabela 14. Impacto orçamentário em 5 anos e número de casos evitáveis de diabetes melito tipo 2 com a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no Sistema Único de Saúde brasileiro, considerando uma taxa de penetração de 50% e efetividade de 46%

	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Custo da sibutramina	R\$ 687.276.707	R\$ 38.118.190	R\$ 37.683.730	R\$ 37.551.536	R\$ 37.462.485	R\$ 838.092.649
Custo dos novos casos de diabetes	R\$ 367.302.498	R\$ 244.270.222	R\$ 256.456.046	R\$ 268.661.874	R\$ 280.847.69	R\$ 1.417.538.335
Total	R\$ 1.054.579.205	R\$ 282.388.412	R\$ 294.139.777	R\$ 306.213.410	R\$ 318.310.179	R\$ 2.255.630.985
Casos evitados de diabetes	-	167.378	165.470	164.890	164.499	662.236
Custo evitado	-	R\$ 847.266.180	R\$ 837.609.301	R\$ 834.670.971	R\$ 832.691.606	R\$ 3.352.238.060
Custos evitados sem o custo da sibutramina	-	R\$ 809.147.990	R\$ 799.925.571	R\$ 797.119.435	R\$ 795.229.120	R\$ 2.514.145.411

Tabela 15. Impacto orçamentário em 5 anos e número de casos evitáveis de diabetes melito tipo 2 com a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no Sistema Único de Saúde brasileiro, considerando uma taxa de penetração de 50% e efetividade de 52,1

	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Custo da sibutramina	R\$ 740.121.933	R\$ 41.049.126	R\$ 40.581.261	R\$ 40.438.902	R\$ 40.343.004	R\$ 902.534.227
Custo dos novos casos de diabetes	R\$ 356.512.822	R\$ 243.671.798	R\$ 255.864.443	R\$ 268.072.346	R\$ 280.259.563	R\$ 1.404.380.974
Total	R\$ 1.096.634.755	R\$ 284.720.924	R\$ 296.445.704	R\$ 308.511.248	R\$ 320.602.567	R\$ 2.306.915.201
Casos evitados de diabetes	-	189.573	187.413	186.755	186.312	750.054
Custo evitado		R\$ 959.621.043	R\$ 948.683.578	R\$ 945.355.600	R\$ 943.113.753	R\$ 3.796.773.977
Custos evitados sem o custo da sibutramina		R\$ 918.571.917	R\$ 908.102.317	R\$ 904.916.698	R\$ 902.770.749	R\$ 2.894.239.750

4.4 CONCLUSÕES DAS ANÁLISES ECONÔMICAS

A análise de custo-efetividade do tratamento com sibutramina por 12 meses para uma população de indivíduos com obesidade e sem doença cardiovascular, considerando apenas a incidência de diabetes melito tipo 2 como desfecho de saúde e uma efetividade clínica de 18%, demonstrou que a estratégia de tratamento com sibutramina foi dominante em relação ao tratamento não farmacológico em 45% das simulações (menor custo e maior efetividade) e seria custo-efetiva (<1 PIB per capita) em 23% das simulações. A não inclusão de outros benefícios de saúde após a perda de 10% do peso faz com que essa análise possa ser considerada conservadora.

O parâmetro que mais influenciou os resultados do modelo foi a probabilidade de reganho de peso ao longo de 5 anos. Utilizou-se uma taxa de reganho de peso em 5 anos de 70% com base nos resultados de estudos observacionais internacionais que acompanharam populações de indivíduos com sobrepeso e obesidade por décadas e demonstraram um ganho de peso anual contínuo a partir dos 30 anos. As mudanças de peso das populações são extremamente variáveis, refletindo diferentes padrões genéticos e de comportamento alimentar. Os estudos clínicos com sibutramina mostraram que o tratamento é capaz de ajudar na manutenção do peso perdido, porém, como não existem dados observacionais nacionais em longo prazo, essa premissa também foi considerada conservadora.

O impacto orçamentário para a aquisição de sibutramina pelo SUS em 5 anos seria de R\$ 542.295.243 a R\$ 902.534.227, considerando apenas o custo incremental da medicação e uma taxa de penetração no mercado de 50%. No entanto, a análise de impacto orçamentário que incluiu a redução na incidência de diabetes após a perda de peso e, conseqüentemente, redução dos custos com o tratamento dos novos casos, mostrou uma economia para o SUS de R\$ 1.311.745.328 (259.136 casos evitados).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma doença crônica multifatorial que acomete 20,8% dos brasileiros adultos, o que corresponde a cerca de 30 milhões de pessoas. Além de levar ao desenvolvimento de muitas outras doenças crônicas que comprometem a qualidade de vida, levando a mortalidade precoce, a obesidade impacta na saúde individual e da população, aumentando muito os gastos com saúde. Diante do cenário atual, é fundamental que políticas públicas abrangentes e intersetoriais sejam implementadas para que medidas efetivas de prevenção da obesidade levem a redução da prevalência da mesma no Brasil.

Além do suporte nutricional e psicológico disponibilizado no SUS, é fato conhecido que o programa de assistência de alta complexidade ao indivíduo com obesidade também não é de fácil acesso para a maioria dos pacientes. Estes, quando apresentam indicação de tratamento cirúrgico, aguardam anos para realização do procedimento. Conforme determinado em portaria do Ministério da Saúde, o programa de assistência de alta complexidade ao indivíduo com obesidade no SUS prevê, além da assistência multidisciplinar e do tratamento cirúrgico da obesidade, o tratamento farmacológico. Este não está disponível no SUS, sendo uma lacuna na assistência que inclusive é condição para indicar o próprio procedimento cirúrgico. Se o paciente perder peso com tratamento farmacológico, ele não apenas pode deixar de ter indicação ao tratamento cirúrgico, mas também reduzirá os gastos com as diversas doenças associadas.

A análise da eficácia e segurança da sibutramina no tratamento da obesidade mostra que os estudos consistentemente favoreceram o uso da sibutramina no tratamento da obesidade, uma vez que demonstram redução significativa de peso, em média de 5 Kg acima daquela observada com placebo, em adição ao tratamento não farmacológico. Os efeitos colaterais descritos nos estudos foram leves. O estudo SCOUT que avaliou o risco cardiovascular da sibutramina identificou aumento de 16% no risco de desfecho cardiovascular (infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular), o que ocorreu apenas em pacientes com obesidade e doença cardiovascular, reafirmando a contraindicação de bula.

O tratamento com sibutramina se mostra custo-efetivo, mesmo numa análise extremamente conservadora e considerando apenas a incidência de DM2 como benefício de saúde. A incorporação da sibutramina no SUS pode levar a uma economia de superior a 1,3 bilhões de reais em 5 anos por evitar quase 260 mil casos de DM2. É razoável considerar que essa economia é subestimada por não ter sido calculado seu impacto na redução das outras comorbidades associadas com a obesidade.

Em suma, existe necessidade de melhorar a assistência das pessoas com obesidade no SUS e a sibutramina associada com mudanças comportamentais mostra-se útil e custo-efetiva para essa finalidade.

Anexo (cópia da bula aprovada na ANVISA).

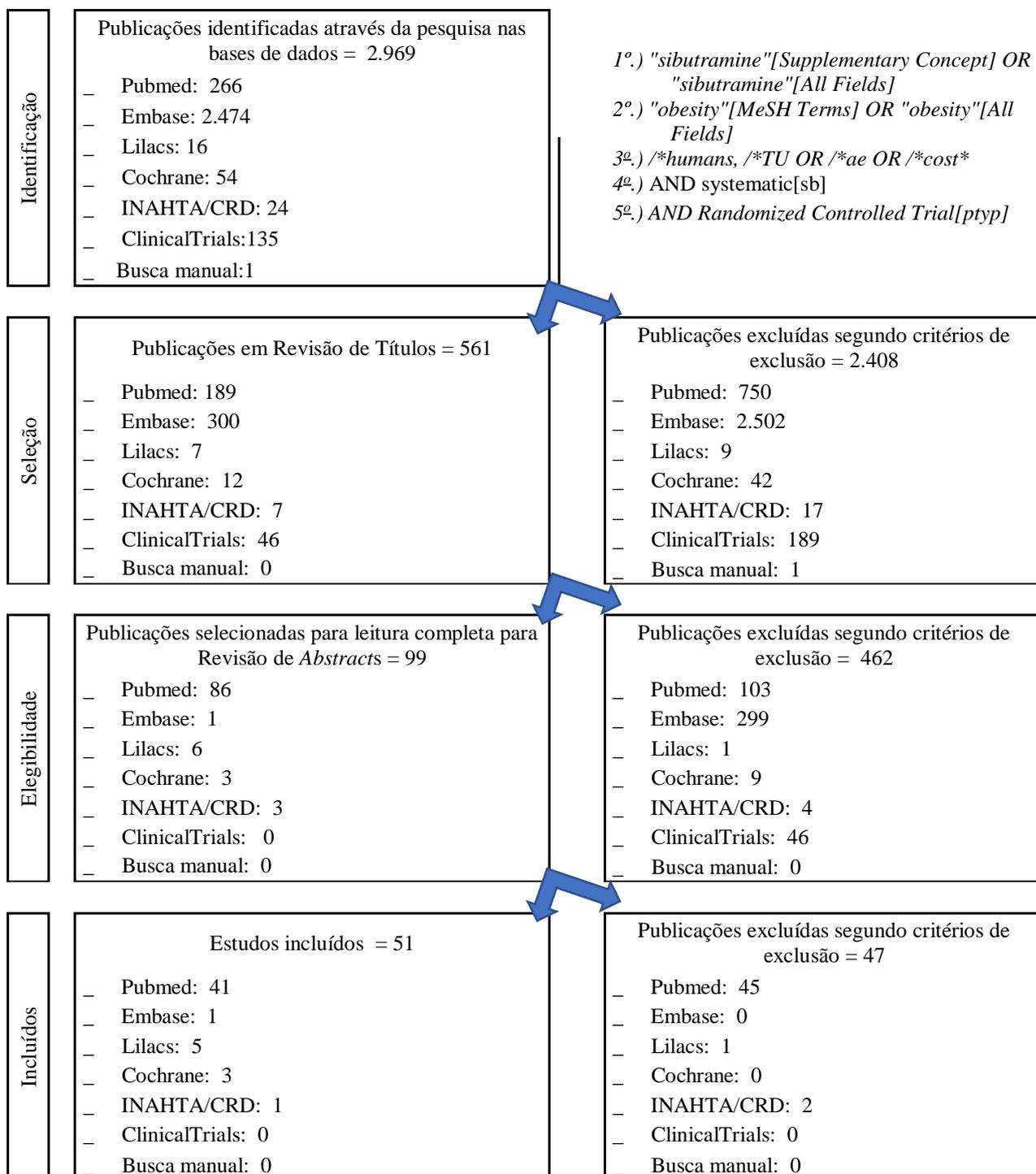
LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE ACORDO COM O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL	7
TABELA 2. CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL ESTABELECIDO PELA CURVA DE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL PARA IDADE E SEXO EM CRIANÇAS MENORES QUE 5 ANOS	7
TABELA 3. CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL ESTABELECIDO PELA CURVA DE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL PARA IDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES (5 A 19 ANOS DE IDADE)	7
TABELA 4. FREQUÊNCIAS E RAZÃO DE CHANCES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES OBSERVADOS NOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES NO ESTUDO SCOUT	72
TABELA 5. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E PREMISSAS UTILIZADAS NA ÁRVORE DE DECISÃO	81
TABELA 6. RISCOS RELATIVOS DE MORTE, AJUSTADOS PARA SEXO E IDADE, USADOS PARA ESTIMAR A PROPORÇÃO DE TODAS AS MORTES ATRIBUÍVEIS A DIABETES MELITO TIPO 2	85
TABELA 7. PARÂMETROS E VARIAÇÕES UTILIZADOS PARA AS ANÁLISES DE SENSIBILIDADES	86
TABELA 8. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E PREMISSAS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	91
TABELA 9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DA INCORPORAÇÃO DA SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO, CONSIDERANDO UMA TAXA DE PENETRAÇÃO DE 50% E EFETIVIDADE DE 18%	94
TABELA 10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DA INCORPORAÇÃO DA SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO, CONSIDERANDO UMA TAXA DE PENETRAÇÃO DE 50% E EFETIVIDADE DE 46%	94
TABELA 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS PARA A INCORPORAÇÃO DA SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO, CONSIDERANDO UMA TAXA DE PENETRAÇÃO DE 50% E EFETIVIDADE DE 52%	94
TABELA 12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS CONSIDERANDO DIFERENTES TAXAS DE PENETRAÇÃO NO MERCADO.....	95
TABELA 13. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS E NÚMERO DE CASOS EVITÁVEIS DE DIABETES MELITO TIPO 2 COM A INCORPORAÇÃO DA SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO, CONSIDERANDO UMA TAXA DE PENETRAÇÃO DE 50% EFETIVIDADE DE 18%	97
TABELA 14. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS E NÚMERO DE CASOS EVITÁVEIS DE DIABETES MELITO TIPO 2 COM A INCORPORAÇÃO DA SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO, CONSIDERANDO UMA TAXA DE PENETRAÇÃO DE 50% E EFETIVIDADE DE 46%	98
TABELA 15. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS E NÚMERO DE CASOS EVITÁVEIS DE DIABETES MELITO TIPO 2 COM A INCORPORAÇÃO DA SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO, CONSIDERANDO UMA TAXA DE PENETRAÇÃO DE 50% E EFETIVIDADE DE 52,1.....	99

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. PREVALÊNCIA MUNDIAL DE OBESIDADE POR PAÍS EM MULHERES E HOMENS	11
FIGURA 2. EVOLUÇÃO DAS TAXAS DE EXCESSO DE PESO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA ENTRE OS ANOS DE 2006 E 2017	11
FIGURA 3. EVOLUÇÃO DAS TAXAS DE OBESIDADE NA POPULAÇÃO BRASILEIRA ENTRE OS ANOS DE 2006 E 2017	12
FIGURA 4. PREVALÊNCIA DE OBESIDADE POR REGIÕES DO BRASIL, CONFORME PESQUISA DE ORÇAMENTOS FAMILIARES (2009)	13
FIGURA 5. NÚMERO DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES, ÓBITOS E VALORES GASTOS EM REAIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE OBSERVADOS EM INTERNAÇÕES POR OBESIDADE.....	22
FIGURA 6. VARIAÇÃO PERCENTUAL NO NÚMERO DE INTERNAÇÕES E VALORES GASTOS RELACIONADOS COM OBESIDADE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM RELAÇÃO AO ANO ANTERIOR	22
FIGURA 7. NÚMERO DE PROCEDIMENTOS RELACIONADOS COM TRATAMENTO DA OBESIDADE REALIZADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO ENTRE 2013 E 2017	22
FIGURA 8. VALOR TOTAL ANUAL DE GASTOS PÚBLICOS EM CIRURGIAS BARIÁTRICAS E PROCEDIMENTOS CORRELATOS REALIZADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO BRASIL ENTRE 2013 E 2017	24
FIGURA 9. MARCAS, NÚMEROS DE REGISTROS, FABRICANTES E VALIDADES DE REGISTROS DE OPÇÕES DE SIBUTRAMINA APROVADAS PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA)	26
FIGURA 10. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO DA SIBUTRAMINA.....	30
FIGURA 11. FLUXOGRAMA COM ETAPAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE USO DE SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE.....	32
FIGURA 12. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE ENSAIOS CLÍNICOS COM SIBUTRAMINA, CONFORME QUESITOS DA <i>COCHRANE COLLABORATION</i>	64
FIGURA 13. TAXA DE ABANDONO DE PACIENTES PARTICIPANDO DE ENSAIOS CLÍNICOS COM SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE.....	68
FIGURA 14. RELATOS DE EFEITOS COLATERAIS EM PACIENTES RECEBENDO SIBUTRAMINA OU PLACEBO EM ENSAIOS CLÍNICOS PARA TRATAMENTO DA OBESIDADE.....	69
FIGURA 15. PERDA DE PESO EM QUILOGRAMAS RELATADA NOS ESTUDOS CLÍNICOS DE SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE.....	70
FIGURA 16. VARIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM SIBUTRAMINA NO ESTUDO DE VIDA REAL RUSSO <i>PRIMAVERA</i>	74
FIGURA 17. ÁRVORE DE DECISÃO COMPARANDO O TRATAMENTO DA OBESIDADE COM SIBUTRAMINA E O TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO	80
FIGURA 18. GRÁFICO DE QUADRANTES: PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE (WTP = WILLINGNESS TO PAY OU LIMÍAR DE DISPOSIÇÃO A PAGAR)	87
FIGURA 19. GRÁFICO DE TORNADO: INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS UTILIZADOS NO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE SOBRE OS RESULTADOS	88

APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE USO DE SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE



APÊNDICE II – TABELAS GERAIS DE CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DOS ESTUDOS CLÍNICOS DE SIBUTRAMINA COMPARADA POR PLACEBO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Tabela 1. Características etárias dos pacientes nos pacientes dos estudos clínicos de sibutramina comparada por placebo no tratamento da obesidade.

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	País	População estudada	SIB (N)	SIB (Média)	Sib (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
1	1914367	Weintraub1991-5&3	USA	Mulheres na pré-menopausa e homens adultos	18	47,6	8	19	46,6	8,7
1	1914367	Weintraub1991-20&3	USA	Mulheres na pré-menopausa e homens adultos	18	45,4	7,6	19	46,6	8,7
2	8732960	Bray1996Masc-1&6	USA	Homens com obesidade	39	45,2	7,3	67	32,5	7,3
2	8732960	Bray1996Masc-5&6	USA	Homens com obesidade	32	38	7,3	67	32,5	7,3
2	8732960	Bray1996Masc-10&6	USA	Homens com obesidade	34	60	7,3	67	32,5	7,3
2	8732960	Bray1996Masc-15&6	USA	Homens com obesidade	33	40,17	7,3	67	32,5	7,3
2	8732960	Bray1996Masc-20&6	USA	Homens com obesidade	37	49,25	7,3	67	32,5	7,3
2	8732960	Bray1996Masc-30&6	USA	Homens com obesidade	34	42	7,3	67	32,5	7,3
2	8732960	Bray1996Fem-1&6	USA	Mulheres com obesidade	39	42,63	1,3	67	42,5	1,3
2	8732960	Bray1996Fem-5&6	USA	Mulheres com obesidade	32	42,55	1,3	67	42,5	1,3

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	País	População estudada	SIB (N)	SIB (Média)	Sib (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
2	8732960	Bray1996Fem-10&6	USA	Mulheres com obesidade	34	41,46	1,3	67	42,5	1,3
2	8732960	Bray1996Fem-15&6	USA	Mulheres com obesidade	34	45,39	1,3	67	42,5	1,3
2	8732960	Bray1996Fem-20&6	USA	Mulheres com obesidade	38	43,85	1,3	67	42,5	1,3
2	8732960	Bray1996Fem-30&6	USA	Mulheres com obesidade	35	44,17	1,3	67	42,5	1,3
3	9481597	Hanotin1998-5&3	França	Adultos com obesidade	56	39,7	1,5	59	39,6	1,6
3	9481597	Hanotin1998-10&3	França	Adultos com obesidade	59	34,8	1,3	59	39,6	1,6
3	9481597	Hanotin1998-15&3	França	Adultos com obesidade	62	35,4	1,3	59	39,6	1,6
4	9526964	Rolls1998-10, 30&0,5	USA	Mulheres com obesidade moderada	14	36,8		14		
5	9545017	Seagle1998-10&2	USA	Mulheres na pré-menopausa	14	34,2	1,7	15	34,5	1,7
5	9545017	Seagle1998-30&2	USA	Mulheres na pré-menopausa	14	34,6	1,7	15	34,5	1,7
6	10102256	Bray1999-1&6	USA	Adultos com obesidade	95	44,5	9,7	87	43,7	8,6
6	10102256	Bray1999-5&6	USA	Adultos com obesidade	107	43,4	8,7	87	43,7	8,6
6	10102256	Bray1999-10&6	USA	Adultos com obesidade	99	43,3	9	87	43,7	8,6
6	10102256	Bray1999-15&6	USA	Adultos com obesidade	98	44,2	10	87	43,7	8,6

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	País	População estudada	SIB (N)	SIB (Média)	Sib (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
6	10102256	Bray1999-20&6	USA	Adultos com obesidade	96	42,9	8,9	87	43,7	8,6
6	10102256	Bray1999-30&6	USA	Adultos com obesidade	101	43,4	9	87	43,7	8,6
7	10702763	Fanghänel2000-10&6	México	Mexicanos com obesidade	40	38,09	10	44	39,48	10,26
8	10678261	Cuellar2000-15&6	México	Adultos com obesidade	35	38,44	10	34	38,62	9,12
9	19667564	James2000-10a20&18	UK	Adultos com obesidade	Dados em gráfico	40,7	10		40,4	9,9
10	11319653	Hansen2001-10&6	UK	Adultos com obesidade	206	40,8	10	57	40,5	9,9
11	11560538	Wirth2001-15&11	Alemanha	Adultos com obesidade	405	43,1	11	201	44	11,1
12	15127325	Hauner2004-15&12,5	Alemanha	Adulto obeso	174	42,9	12	174	42,4	11,9
13	15871847	deSimone2005-15&3	Itália	Homens adultos e mulheres pós-menopáusicas	11	NR		9		
14	16052193	Mathus-Vliegen2005-10&18	Holanda	Adultos com obesidade	62	42,9	11	58	42,3	10,5
15	16291981	Wadden2005-15&12	USA	Adultos com sobrepeso e com obesidade	60	44,2	11	55	43,3	9,7
16	17276969	Saraç2006-10&3	Turquia	Mulheres com obesidade	30	39	3	30	40	4
17	17557984	Early2007-15&9	USA	Adultos com obesidade	55	35,6	6,4	49	34,2	7,3
18	17603048	Lindholm2007-15&6	Suécia	Mulheres com SOP	17	30,3	5,1	16	29,5	5,3

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	País	População estudada	SIB (N)	SIB (Média)	Sib (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
19	24287940	Suplicy2014-15&12	Brasil	Mulheres na pré-menopausa com obesidade	30	35,4	###	29	37,1	1,35
ta1	11279320	Hazenberg2000-10&3	Holanda	Hipertensos com obesidade	54	47,7	11	59	48,1	10,9
ta2	11840224	McMahon2000-5a20&12	USA	Hipertensos com obesidade brancos e afro-americanos	142	52,3	10	69	52,9	8,7
ta3	11840225	Sramek2002-20&3	USA	Hipertensos com obesidade em uso de β -bloq	29	51,9	9,9	32	53,4	9,2
ta4	12836810	Fanghänel2003-10&6	México	Hipertensos hispânicos com excesso de peso	29	49	5,5	28	45,5	6,5
ta5	15811141	Faria2002-10&6	Brasil	Adultos hipertensos com obesidade	43	46,4	8,2	43	50,6	8,1
lip1	11526363	Dujovne2001-20&6	USA	Adultos com sobrepeso ou obesidade e dislipidemia	151	44,6	11	152	45,7	10,4
dia1	11220522	Finer2000-15&3	UK	Adultos com obesidade e DM2	47	53,7	8,4	43	54,1	7,5
dia2	11220553	Fujioka2000-20&6	USA	Adultos com obesidade e DM2	60	53,5	10	61	55	10,2
dia3	11679464	Gokcel2001-10&6	Turquia	Mulheres com obesidade e DM2	29	46,93	1,6	25	49,28	1,34
dia4	12502668	McNulty2003-15&12	UK	Adultos com obesidade e DM2 tratados com metformina	62	49	1	68	51	11

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	País	População estudada	SIB (N)	SIB (Média)	Sib (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
dia4	12502668	McNulty2003-20&12	UK	Adultos com obesidade e DM2 em uso de mtf	64	48	1	68	51	11
dia5	15531005	Sánchez-Reyes2004-10&12	México	Adultos hispânicos com excesso de peso e DM2	44	47,6	9	42	45,8	8,1
dia6	15660196	Tankova2004NãoDiabet-15&3	Bulgaria	Obesidade com DM2/Obesidade sem DM2	49	41,9	5,7	39	44,6	6
dia6	15660196	Tankova2004Diabet-15&3	Bulgaria	Obesidade com DM2/Obesidade sem DM2	49	45,2	5,2	41	44,6	6
dia7	15920044	Redmon2003-15&12	USA	Adultos com sobrepeso ou obesidade	27	52	5	27	55	5
dia8	15963197	Wang2005-15&3	Taiwan	Mulheres chinesas com DM2 acima do peso	30	NR		30		
dia9	20720348	Derosa2010-10&12	Itália	Adultos com obesidade e DM2	112	51	4	110	53	6
tca1	14609886	Appolinario2003-15&3	Brasil	Adultos com TCA	23	35,2	9	25	36,6	10,2
tca2	15943219	Milano2005-10&3	Itália	Mulheres com TCA	10	NR		10		
ado1	12684359	Berkowitz2003-15&6	USA	Adolescentes com obesidade	43	14,1	1,3	39	14,1	1,2
ado2	15613431	Godoy-Matos2005-10&6	Brasil	Adolescentes com obesidade	30	16	1	30	16,4	1
ado3	16847290	Berkowitz2006-10&12	USA	Adolescentes com obesidade	281	13,7	1,3	79	13,6	1,3

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	País	População estudada	SIB (N)	SIB (Média)	Sib (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
ado4	16861099	García-Morales2006-10&6	México	Adolescentes mexicanos com obesidade	23	15,2	1,3	23	14,7	1,1
ado5	17576783	Daniels2007-10&12	USA	Adolescentes com obesidade	368	13,7	1,3	130	13,6	1,3

Tabela 2. Recomendação de consumo calórico e índice de massa corporal (kg/m²) dos pacientes nos pacientes dos estudos clínicos de sibutramina comparada por placebo no tratamento da obesidade.

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	Recomendação de consumo calórico	SIB (N)	SIB (Média)	SIB (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
1	1914367	Weintraub1991-5&3	Limitado a 22 a 25 Kcal/kg de peso ideal/dia	18	63,6	7,2	19	63,4	6,9
1	1914367	Weintraub1991-20&3	Limitado a 22 a 25 Kcal/kg de peso ideal/dia	18	65,2	7,4	19	63,4	6,9
2	8732960	Bray1996Masc-1&6	Homens:1500 kcal/dia	39	32,6	1,44	67	35,62	1,44
2	8732960	Bray1996Masc-5&6	Homens:1500 kcal/dia	32	35,03	1,44	67	35,62	1,44
2	8732960	Bray1996Masc-10&6	Homens:1500 kcal/dia	34	31,8	1,44	67	35,62	1,44
2	8732960	Bray1996Masc-15&6	Homens:1500 kcal/dia	33	35,31	1,44	67	35,62	1,44
2	8732960	Bray1996Masc-20&6	Homens:1500 kcal/dia	37	31,92	1,44	67	35,62	1,44
2	8732960	Bray1996Masc-30&6	Homens:1500 kcal/dia	34	34,64	1,44	67	35,62	1,44
2	8732960	Bray1996Fem-1&6	Mulheres:1200 kcal/ dia	39	34,45	0,63	67	35,01	0,63
2	8732960	Bray1996Fem-5&6	Mulheres:1200 kcal/ dia	32	34,28	0,63	67	35,01	0,63
2	8732960	Bray1996Fem-10&6	Mulheres:1200 kcal/ dia	34	33,12	0,63	67	35,01	0,63
2	8732960	Bray1996Fem-15&6	Mulheres:1200 kcal/ dia	34	34,01	0,63	67	35,01	0,63
2	8732960	Bray1996Fem-20&6	Mulheres:1200 kcal/ dia	38	34,73	0,63	67	35,01	0,63
2	8732960	Bray1996Fem-30&6	Mulheres:1200 kcal/ dia	35	34,86	0,63	67	35,01	0,63
3	9481597	Hanotin1998-5&3	Não especificado	56	32,4	0,5	59	32,1	0,4
3	9481597	Hanotin1998-10&3	Não especificado	59	31,9	0,5	59	32,1	0,4
3	9481597	Hanotin1998-15&3	Não especificado	62	33,2	0,6	59	32,1	0,4
4	9526964	Rolls1998-10, 30&0,5	Não especificado	14	36,4		14		
5	9545017	Seagle1998-10&2	Dieta de 1200 kca / dia	14	32,7	0,9	15	33,1	1
5	9545017	Seagle1998-30&2	Dieta de 1200 kca / dia	14	33,1	1	15	33,1	1
6	10102256	Bray1999-1&6	Mulheres:1200 kcal/ dia ou homens:1500 kcal/dia	95	34	2,93	87	34,9	2,99

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	Recomendação de consumo calórico	SIB (N)	SIB (Média)	SIB (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
6	10102256	Bray1999-5&6	Mulheres:1200 kcal/ dia ou homens:1500 kcal/dia	107	34,8	2,92	87	34,9	2,99
6	10102256	Bray1999-10&6	Mulheres:1200 kcal/ dia ou homens:1500 kcal/dia	99	34,2	2,9	87	34,9	2,99
6	10102256	Bray1999-15&6	Mulheres:1200 kcal/ dia ou homens:1500 kcal/dia	98	34,3	2,88	87	34,9	2,99
6	10102256	Bray1999-20&6	Mulheres:1200 kcal/ dia ou homens:1500 kcal/dia	96	34,6	3,05	87	34,9	2,99
6	10102256	Bray1999-30&6	Mulheres:1200 kcal/ dia ou homens:1500 kcal/dia	101	34,9	3,03	87	34,9	2,99
7	10702763	Fanghänel2000-10&6	30 kcal/kg do peso ideal/dia	40	36,14	5,07	44	35,51	4,99
8	10678261	Cuellar2000-15&6	30 kcal/kg do peso ideal/dia	35	35,54	4,21	34	35,97	6,96
9	19667564	James2000-10a20&18	Dieta com redução de 600 kcal/dia	Dados em gráfico	36,5	4,1		36,8	4,1
10	11319653	Hansen2001-10&6	Dieta com redução de 600 kcal/dia	206	36,5	4,1	57	36,8	4,1
11	11560538	Wirth2001-15&11	Não especificado	405	34,7	3,4	201	35	3,4
12	15127325	Hauner2004-15&12,5	Redução de pelo menos 500 -1000 Kcal/dia	174	35,1	3,4	174	35,6	3,3
13	15871847	deSimone2005-15&3	Dieta equilibrada de 1000 a 1300 Kcal/dia	11	35,3	3,5	9	34,5	3,2
14	16052193	Mathus-Vliegen2005-10&18	Redução de 600 Kcal do GER (x 1,3)	62	36,4	4,6	58	36,8	5,1
15	16291981	Wadden2005-15&12	Dieta de 1200 a 1500 kcal/dia	60	37,9	4,2	55	37,8	4,2
16	17276969	Saraç2006-10&3	Restringir suas dietas a 1200 kcal/dia	30	33,5	4,1	30	31,5	2,05
17	17557984	Early2007-15&9	1200 a 1500 kcal/dia	55	35,2	3	49	34,6	3,6
18	17603048	Lindholm2007-15&6	Três refeições/dia e ↓ ingestão de gordura	17	32,5	4,9	16	35,5	5,5
19	24287940	Suplicy2014-15&12	Redução calórica de 800 Kcal/dia	30	34,9	0,52	29	34,9	0,5
ta1	11279320	Hazenberg2000-10&3	Não especificado	54	33,5	3,4	59	33,8	3,9
ta2	11840224	McMahon2000-5a20&12	Não especificado	142	34,5	3,4	69	34,5	4

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	Recomendação de consumo calórico	SIB (N)	SIB (Média)	SIB (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
ta3	11840225	Sramek2002-20&3	Não especificado	29	33,5	3,4	32	34,3	3,8
ta4	12836810	Fanghänel2003-10&6	30 Kcal/kg por Kg de peso ideal	29	30,7	1,8	28	31,3	2,2
ta5	15811141	Faria2002-10&6	1200 kcal/dia para mulheres e 1500 kcal/dia para homens	43	40,1	5,5	43	38,8	5,4
lip1	11526363	Dujovne2001-20&6	1500 kcal/dia para mulheres e 1800 kcal/dia para homens	151	35,1	6,2	152	35,5	6,1
dia1	11220522	Finer2000-15&3	Redução de 500 kcal/dia do GET	47	30,6	2,7	43	31	2,7
dia2	11220553	Fujioka2000-20&6	Redução de 250 a 500 kcal/dia a partir de um consumo diário médio estimado	60	34,1	3,7	61	33,8	3,5
dia3	11679464	Gokcel2001-10&6	25 kcal/kg de peso corporal ideal	29	39,3	1,36	25	37,4	0,99
dia4	12502668	McNulty2003-15&12	Não especificado	62	36,3	0,7	68	36,2	0,8
dia4	12502668	McNulty2003-20&12	Não especificado	64	37,5	1	68	36,2	0,8
dia5	15531005	Sánchez-Reyes2004-10&12	30 kcal/kg de peso corporal ideal	44	29,9	2,6	42	30,1	2,5
dia6	15660196	Tankova2004NãoDiabet-15&3	Redução de 600 kcal/dia do GET	49	34,3	2,6	39	33,9	2,2
dia6	15660196	Tankova2004Diabet-15&3	Redução de 600 kcal/dia do GET	49	33,6	2,2	41	33,9	2,8
dia7	15920044	Redmon2003-15&12	Dieta individualizada com redução de 500 a 1000 kcal ao dia	27	37,8	0,9	27	38,6	0,9
dia8	15963197	Wang2005-15&3	Dieta de 25 kcal/kg de peso ideal	30	27,2	1,1	30	26,9	0,9
dia9	20720348	Derosa2010-10&12	Dieta com redução diária de 600 Kcal	112	33,4	3,2	110	32,8	3,1
tca1	14609886	Appolinario2003-15&3	Não especificado	23	NR		25		
tca2	15943219	Milano2005-10&3	Não especificado	10	NR		10		
ado1	12684359	Berkowitz2003-15&6	1200 a 1500 kcal/dia de dieta com alimentos convencionais	43	37,5	4	39	38	3,6
ado2	15613431	Godoy-Matos2005-10&6	Redução calórica de 500 kcal/dia	30	37,5	3,9	30	36,1	3,7
ado3	16847290	Berkowitz2006-10&12	Déficit de 500 kcal/ dia	281	35,9	4,1	79	36,1	3,8

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	Recomendação de consumo calórico	SIB (N)	SIB (Média)	SIB (DP)	PCB (N)	PCB (Média)	PCB (DP)
ado4	16861099	García-Morales2006-10&6	Dieta com 30 kcal/ kg do peso atual	23	35,1	5,3	23	36,6	5,2
ado5	17576783	Daniels2007-10&12	Não especificado	368	36,1	3,8	130	35,9	4,1

GET: gasto energético total; GER: gasto energético de repouso

Tabela 3. Saídas de pacientes (número absoluto e número de pacientes por mês de seguimento) dos estudos clínicos de sibutramina comparada por placebo no tratamento da obesidade.

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	População estudada	Número absoluto de saída de pacientes						Número de pacientes tratados por mês			
				SIB Saída	SIB Inicial	SIB Final	PCB Saída	PCB Inicial	PCB Final	SIB Saída	SIB Inicial	PCB Saída	PCB Inicial
1	1914367	Weintraub1991-5e20&3	Adultos com obesidade	4	40	36	1	20	19	6	120	2	60
2	8732960	Bray1996Masc-1a30&6	Adultos com obesidade	14	149	135	0	24	24	42	894	0	144
3	9481597	Hanotin1998-5,10e15&3	Adultos com obesidade	29	177	148	12	59	47	44	531	18	177
4	9526964	Rolls1998-10,30&0,5	Mulheres com obesidade moderada	4	16	12	0						
5	9545017	Seagle1998-10&2	Mulheres na pré-menopausa	4	33	29	1	16	15	4	66	1	32
6	10102256	Bray1999-1a30&6	Adultos com obesidade	303	899	596	61	148	87	909	5.394	183	888
7	10702763	Fanghänel2000-10&6	Mexicanos com obesidade	15	55	40	10	54	44	45	330	30	324
8	10678261	Cuellar2000-15&6	Adultos com obesidade	13	35	22	25	34	9	39	210	75	204
9	19667564	James2000-10a20&18	Adultos com obesidade	148	352	204	58	115	57	1.332	6.336	522	2.070
10	11319653	Hansen2001-10&6	Adultos com obesidade	144	350	206	57	114	57	432	2.100	171	684
11	11560538	Wirth2001-15&11	Adultos com obesidade	79	405	326	55	201	146	435	4.455	303	2.211
12	15127325	Hauner2004-15&12,5	Adultos com obesidade	77	180	103	68	182	114	481	2.250	425	2.275
13	15871847	deSimone2005-15&3	Adultos com obesidade	3	14	11	6	15	9	5	42	9	45
14	16052193	Mathus-Vliegen2005-10&18	Adultos com obesidade	33	94	61	37	95	58	297	1.692	333	1.710
15	16291981	Wadden2005-15&12	Adultos com excesso de peso	11	60	49	8	55	47	66	720	48	660
16	17276969	Saraç2006-10&3	Mulheres com obesidade	10	30	20	10	30	20	15	90	15	90
17	17557984	Early2007-15&9	Adultos com obesidade	24	58	34	29	55	26	108	522	131	495
18	17603048	Lindholm2007-15&6	Mulheres com SOP	4	21	17	4	20	16	12	126	12	120
19	24287940	Suplicy2014-15&12	Mulheres na pré-menopausa com obesidade	6	30	24	14	29	15	36	360	84	348
ta1	11279320	Hazenberg2000-10&3	Adultos hipertensos com obesidade	12	62	50	9	65	56	18	186	14	195
ta2	11840224	McMahon2000-5a20&12	Adultos com obesidade e HAS	41	150	109	25	74	49	246	1.800	150	888
ta3	11840225	Sramek2002-20&3	Adultos com obesidade e HAS (β -bloq)	2	29	27	3	32	29	3	87	5	96
ta4	12836810	Fanghänel2003-10&6	Hispanicos com excesso de peso e HAS	6	29	23	4	28	24	18	174	12	168
ta5	15811141	Faria2002-10&6	Adultos hipertensos com obesidade	10	53	43	13	56	43	30	318	39	336
lip1	11526363	Dujovne2001-20&6	Adultos - excesso de peso e dislipidemia	11	162	151	8	160	152	33	972	24	960

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	População estudada	Número absoluto de saída de pacientes						Número de pacientes tratados por mês			
				SIB Saída	SIB Inicial	SIB Final	PCB Saída	PCB Inicial	PCB Final	SIB Saída	SIB Inicial	PCB Saída	PCB Inicial
dia1	11220522	Finer2000-15&3	Adultos com obesidade e DM2	4	47	43	4	44	40	6	141	6	132
dia2	11220553	Fujioka2000-20&6	Adultos com obesidade e DM2	29	89	60	25	86	61	87	534	75	516
dia3	11679464	Gokcel2001-10&6	Mulheres com obesidade e DM2	1	30	29	-5	20	25	3	180	-15	120
dia4	12502668	McNulty2003-15&12	Adultos com obesidade e DM2 usando mtf	19	68	49	18	64	46	114	816	108	768
dia5	15531005	Sánchez-Reyes2004-10&12	Adultos com obesidade e DM2 hispânicos	20	44	24	19	42	23	120	528	114	504
dia6	15660196	Tankova2004-15&3	Obesidade com DM2/Obesidade sem DM2	0	93		0	80			279		240
dia7	15920044	Redmon2003-15&12	Adultos com DM2 e excesso de peso	3	30	27	2	29	27	18	360	12	348
dia8	15963197	Wang2005-15&3	Mulheres chinesas com DM2 acima do peso	0	30	30	0	30	30	0	90	0	90
dia9	20720348	Derosa2010-10&12	Adultos com obesidade e DM2	15	125	110	9	121	112	90	1.500	54	1.452
btca 2	15943219	Milano2005-10&3	Mulheres com TCA	0	10	10	0	10	10	0	30	0	30
btca 1	14609886	Appolinario2003-15&3	Adultos com obesidade e TCA	7	30	23	5	30	25	11	90	8	90
ado1	12684359	Berkowitz2003-15&6	Adolescentes com obesidade	4	43	39	6	39	33	12	258	18	234
ado2	15613431	Godoy-Matos2005-10&6	Adolescentes com obesidade	2	30	28	8	30	22	6	180	24	180
ado3	16847290	Berkowitz2006-10&12	Adolescentes com obesidade	87	368	281	51	130	79	522	4.416	306	1.560
ado4	16861099	García-Morales2006-10&6	Adolescentes mexicanos com obesidade	5	26	21	6	25	19	15	156	18	150
ado5	17576783	Daniels2007-10&12	Adolescentes com obesidade	87	368	281	50	130	80	522	4.416	300	1.560
			SUB-TOTAIS=>	1.290	4.914	3.531	716	2.591	1.795	6.180	43.749	3.631	23.154
			TAXAS=> (%)	26,3		71,9	27,6		69,3		14,1		15,7

β-bloq: bloqueadores β-adrenérgicos; mtf: metformina; SOP: síndrome dos ovários policísticos; TCA: transtorno da compulsão alimentar.

Tabela 4. Números de saídas de pacientes por qualquer motivo e devida a efeitos colaterais dos estudos clínicos de sibutramina comparada por placebo no tratamento da obesidade.

PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	Efeitos colaterais relatados	SIB (T)	SIB (N)	SIB (%)	PCB (T)	PCB (N)	PCB (%)
16847290	Berkowitz2006-10&12	Qualquer efeito colateral	368	327	89%	130	111	85%
10678261	Cuellar2000-15&6	Infecção do trato respiratório superior, cefaleia, taquicardia, hipertensão e constipação.	34	16	47%	35	23	66%
15871847	De Simone2005-15&3	Ansiedade, taquicardia, dor torácica	11	3	27%	9	0	0%
17557984	Early2007-15&9	Boca seca, dor de cabeça, infecção, constipação e insônia.	55	46	84%	49	35	71%
10702763	Fanghänel2000-10&6	Boca seca, aumento significativo da pressão arterial, obstipação e taquicardia.	42	31	74%	45	23	51%
12836810	Fanghänel2003-10&6	Boca seca, constipação, tontura, tosse seca, gastroenterite, cefaleia, insônia, inquietação, dor no ombro direito, infecção do trato respiratório.	29	14	48%	28	13	46%
11220522	Finer2000-15&3	Dor de cabeça, constipação, boca seca, infecção, faringite e tontura.	44	42	95%	47	45	96%
11220553	Fujioka2000-20&6	Qualquer evento adverso	89	70	79%	86	68	79%
16861099	García-Morales2006-10&6	Dor de cabeça, boca seca, palidez, dor de cabeça com náusea, dor de cabeça com fraqueza.	23	3	13%	23	3	13%
9481597	Hanotin1998-5&3	Qualquer evento adverso	56	37	66%	59	42	71%
9481597	Hanotin1998-10&3	Qualquer evento adverso	59	42	71%			
9481597	Hanotin1998-15&3	Qualquer evento adverso	62	47	76%			
15127325	Hauner2004-15&12,5	Dor de cabeça, boca seca, palpitações, dor nas costas, bronquite, sinusite, gastrite e constipação intestinal	180	158	88%	182	152	84%
11279320	Hazenberg2000-10&3	Boca seca, constipação, nervosismo	54	23	43%	59	25	42%
15531005	Sánchez-Reyes2004-10&12	Aumento da pressão arterial, hipoglicemia, obstipação, infecção do trato respiratório superior e tonturas.	44	20	45%	42	18	43%
11840225	Sramek2002-20&3	Qualquer evento adverso	29	27	93%	32	28	88%
11560538	Wirth2001-15&11	Bronquite Dor nas costas Síndrome da gripe Faringite Gastroenterite Infecção Sinusite Dor na extremidade	405	67	17%	201	23	11%

		Dor de cabeça							
		Eczema							
		Gastrite							
		Infecção do trato respiratório superior							

SIB (T): número total de pacientes recebendo sibutramina no estudo;

SIB (N): número de pacientes recebendo sibutramina que relataram efeitos colaterais;

SIB (%): número percentual de pacientes recebendo sibutramina que relataram efeitos colaterais;

PCB (T): número total de pacientes recebendo placebo no estudo;

PCB (N): número de pacientes recebendo placebo que relataram efeitos colaterais;

PCB (%): número percentual de pacientes recebendo placebo que relataram efeitos colaterais

Tabela 5. Perda de peso descrito nos estudos clínicos de sibutramina comparada por placebo no tratamento da obesidade.

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	País	Casuística	SIB (N)	SIB (-kg)	SIB (SD)	PCB (N)	PCB (-kg)	PCB (DP)
1	1914367	Weintraub1991-5&3	USA	Mulheres e homens adultos	18	-2,9	2,3	19	-1,4	2,1
1	1914367	Weintraub1991-20&3	USA	Mulheres e homens adultos	18	-5	2,7	19	-1,4	2,1
2	8732960	Bray1996Masc-1&6	USA	Homens com obesidade	39	-6,43	1,73	67	0,24	3,3
2	8732960	Bray1996Masc-5&6	USA	Homens com obesidade	32	-6,98	1,72	67	0,24	3,3
2	8732960	Bray1996Masc-10&6	USA	Homens com obesidade	34	-7,3	3,69	67	0,24	3,3
2	8732960	Bray1996Masc-15&6	USA	Homens com obesidade	33	-7,68	1,56	67	0,24	3,3
2	8732960	Bray1996Masc-20&6	USA	Homens com obesidade	37	-9,3	1,85	67	0,24	3,3
2	8732960	Bray1996Masc-30&6	USA	Homens com obesidade	34	-12,3	3,11	67	0,24	3,3
2	8732960	Bray1996Fem-1&6	USA	Mulheres com obesidade	39	-2,96	0,74	67	-0,75	0,7
2	8732960	Bray1996Fem-5&6	USA	Mulheres com obesidade	32	-2,87	0,75	67	-0,75	0,7
2	8732960	Bray1996Fem-10&6	USA	Mulheres com obesidade	34	-6,19	0,69	67	-0,75	0,7
2	8732960	Bray1996Fem-15&6	USA	Mulheres com obesidade	34	-6,89	0,78	67	-0,75	0,7
2	8732960	Bray1996Fem-20&6	USA	Mulheres com obesidade	38	-7,3	0,74	67	-0,75	0,7
2	8732960	Bray1996Fem-30&6	USA	Mulheres com obesidade	35	-8,24	0,68	67	-0,75	0,7
3	9481597	Hanotin1998-5&3	França	Adultos com obesidade	56	-2,4	0,5	59	-1,4	0,5
3	9481597	Hanotin1998-10&3	França	Adultos com obesidade	59	-5,1	0,5	59	-1,4	0,5
3	9481597	Hanotin1998-15&3	França	Adultos com obesidade	62	-4,9	0,5	59	-1,4	0,5
4	9526964	Rolls1998-10, 30&0,5	USA	Mulheres obesidade moderada	14	-1,2	0,8	14	-0,8	0,2
5	9545017	Seagle1998-10&2	USA	Mulheres na pré-menopausa	14	-7,1	0,7	15	-3,3	0,4
5	9545017	Seagle1998-30&2	USA	Mulheres na pré-menopausa	14	-7,4	0,6	15	-3,3	0,4
6	10102256	Bray1999-1&6	USA	Adultos com obesidade	95	-2,6	0,6	87	-1	0,6
6	10102256	Bray1999-5&6	USA	Adultos com obesidade	107	-4	0,6	87	-1	0,6
6	10102256	Bray1999-10&6	USA	Adultos com obesidade	99	-6	0,6	87	-1	0,6
6	10102256	Bray1999-15&6	USA	Adultos com obesidade	98	-7,2	0,6	87	-1	0,6
6	10102256	Bray1999-20&6	USA	Adultos com obesidade	96	-8,4	0,6	87	-1	0,6

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	País	Casuística	SIB (N)	SIB (-kg)	SIB (SD)	PCB (N)	PCB (-kg)	PCB (DP)
6	10102256	Bray1999-30&6	USA	Adultos com obesidade	101	-9,5	0,6	87	-1	0,6
7	10702763	Fanghänel2000-10&6	México	Mexicanos com obesidade	40	-8,61	0,78	44	-4,03	0,65
8	10678261	Cuellar2000-15&6	México	Adultos com obesidade	35	-14,2	1,43	34	-0,9	0,90
9	19667564	James2000-10a20&18	UK	Adultos com obesidade	Dados em gráfico					
10	11319653	Hansen2001-10&6	UK	Adultos com obesidade	206	2,6	7,2	57	7,2	5,6
11	11560538	Wirth2001-15&11	Alemanha	Adultos com obesidade	405	-3,8	0,31	201	0,2	0,39
12	15127325	Hauner2004-15&12,5	Alemanha	Adultos com obesidade	174	-8,1	0,58	174	-5,1	-4,1
13	15871847	deSimone2005-15&3	Itália	Adultos com obesidade	11	-9	1,4	9	-5,1	1,9
14	16052193	Mathus-Vliegen2005-10&18	Holanda	Adultos com obesidade	62	-12,3	7,6	58	-7,9	8,3
15	16291981	Wadden2005-15&12	USA	Adultos com excesso de peso	60	-12,1	9,8	55	-6,7	7,9
16	17276969	Saraç2006-10&3	Turquia	Mulheres com obesidade	30	-5,2	0,12	30	-1,99	0,3
17	17557984	Early2007-15&9	USA	Adultos com obesidade	55	-2,5	0,6	49	2,8	0,6
18	17603048	Lindholm2007-15&6	Suécia	Mulheres com SOP	17	-7,8	5,1	16	-2,8	6,2
19	24287940	Suplicy2014-15&12	Brasil	Mulheres com obesidade na pré-menopausa	30	-9,5	4,3	29	-3,1	5,9
ta1	11279320	Hazenberg2000-10&3	Holanda	Adultos com obesidade e HAS	54	-4,4		59	-2,2	
ta2	11840224	McMahon2000-5a20&12	USA	Adultos com obesidade e HAS	142	-4,4		69	-0,5	
ta3	11840225	Sramek2002-20&3	USA	Adultos com obesidade e HAS usando β -bloq	29	-4,2	3,8	32	-0,3	2
ta4	12836810	Fanghänel2003-10&6	México	Hispânicos com excesso de peso e HAS	29	-5,5	0,83	28	-3,4	0,78
ta5	15811141	Faria2002-10&6	Brasil	Adultos com obesidade e HAS	43	-6,8	2,3	43	-2,4	4,2
lip1	11526363	Dujovne2001-20&6	USA	Adultos com excesso de peso e dislipidemia	151	-4,9	4,7	152	-0,6	3,8

	PMID	Autor Ano – Dose (mg) & Tempo (meses)	País	Casuística	SIB (N)	SIB (-kg)	SIB (SD)	PCB (N)	PCB (-kg)	PCB (DP)
dia1	11220522	Finer2000-15&3	UK	Adultos com obesidade e DM2	47	-2,4	1,20	43	-0,1	0,28
dia2	11220553	Fujioka2000-20&6	USA	Adultos com obesidade e DM2	60	-4,3		61	-0,3	
dia3	11679464	Gokcel2001-10&6	Turquia	Mulheres com obesidade e DM2	29	-9,61	1,37	25	-0,91	0,5
dia4	12502668	McNulty2003-15&12	UK	Adultos com obesidade e DM2	62	-5,5	0,6	68	-0,2	0,5
dia4	12502668	McNulty2003-20&12	UK	Adultos com obesidade e DM2 usando metformina	64	-8	0,9	68	-0,2	0,5
dia6	15660196	Tankova2004NãoDiabet-15&3	Bulgaria	Obesidade com DM2/Obesidade sem DM2	49	-6,8	1,2	39	-2,6	0,9
dia6	15660196	Tankova2004Diabet-15&3	Bulgaria	Obesidade com DM2/Obesidade sem DM2	49	-9	0,5	41	-3	0,1
dia7	15920044	Redmon2003-15&12	USA	Adultos com excesso de peso e DM2	27	-7,3	1,3	27	-0,8	0,9
dia8	15963197	Wang2005-15&3	Taiwan	Mulheres chinesas com excesso de peso e DM2	30	-2,5	0,6	30	-0,4	0,3
dia9	20720348	Derosa2010-10&12	Itália	Adultos com obesidade e DM2	112	-9,1	5,4	110	-5,1	3,1
tca1	14609886	Appolinario2003-15&3	Brasil	Adultos com TCA	23	-7,4	0,9	25	1,4	0,7
tca2	15943219	Milano2005-10&3	Itália	Mulheres com TCA	10	-4,48	2,1	10	-0,59	0,1
ado1	12684359	Berkowitz2003-15&6	USA	Adolescentes com obesidade	43	-7,8	6,3	39	-3,2	6,1
ado2	15613431	Godoy-Matos2005-10&6	Brasil	Adolescentes com obesidade	30	-10,3	6,6	30	-2,4	2,5
ado3	16847290	Berkowitz2006-10&12	USA	Adolescentes com obesidade	281	-6,5	0,31	79	1,9	0,6
ado4	16861099	García-Morales2006-10&6	México	Adolescentes mexicanos com obesidade	23	-7,3	1,33	23	-4,3	1,30

β -bloq: bloqueadores β -adrenérgicos; mtf: metformina; SOP: síndrome dos ovários policísticos; TCA: transtorno da compulsão alimentar.

Tempo de uso: 12 meses?	ok	*	ok	ok	ok	ok	ok	**	ok	ok	ok	ok	ok	ok	*	ok	*	ok							
*Uso crônico contínuo** 24 meses																									

3. Elegibilidade do paciente: ater-se estritamente as recomendações da bula?

	*												*												
Elegibilidade apresentada na bula																									
*Usar em outras situações, como adolescentes		ok																							

4. A prescrição da sibutramina poderá ser feita por qualquer médico do SUS ou apenas especialistas em centros especializados?

Apenas especialistas	ok	*	*					*																
*Qualquer medico do SUS																								
Apenas centros especializados	ok																							

5. A sibutramina deverá ser prescrita para pacientes em qual faixa etária?

18 a 65 anos, conforme bula			ok	ok	ok		ok		ok	ok	ok		ok	ok	ok		ok	ok	ok	ok	ok		ok	ok
Incluir adolescentes (16 a 65 anos)	16-65	16-70				16-65							16-65				13-65						15-65	

6. Prescrição e registro eletrônico do medicamento, extensivo a rede privada, com inclusão de dados clínicos básicos: idade, estatura, peso, doenças associadas, eventos adversos. Basais e de seguimento. De acordo?

Prescrição e registro eletrônicos	ok	*	ok																					
Ferramenta eletrônica para acompanhamento e vigilância estrita pela ANVISA.	ok	*	ok																					

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 579–584.
- Ara R, Brennan A. The cost-effectiveness of sibutramine in non-diabetic obese patients: evidence from four Western countries. *Obes Rev.* 2007 Jul;8(4):363-71.
- Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, Warren F, Jackson R, Rees A, Stevenson M, Abrams K, Cooper N, Davies M, Khunti K, Sutton A. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess.* 2012;16(5):iii-xiv, 1-195.
- Arnold M, Pandeya N, Byrnes G et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 36–46.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de práctica clínica nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la obesidad en adultos. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2012.
- Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2004 May 10;164(9):994-1003.
- Austrália. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. Melbourne: National Health and Medical Research Council; 2013.
- Avenell A, Brown TJ, McGee MA et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17: 317–335.
- Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MP, Ramos AJ, Forti AC, Gomes MB, Foss MC, Monteiro RA, Sartorelli D, Franco LJ. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health.* 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S137-40.
- Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu GA, Malhão TA, de Souza CP, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2012 Jun 18;12:440.
- Banco de Preços em Saúde. Brasil. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

Borim FS, Barros MB, Neri AL. [Self-rated health in the elderly: a population-based study in Campinas, São Paulo, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2012 Apr;28(4):769-80.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Consulta de Medicamentos com Registro Sanitário situação Válido/ ANVISA 2018*. Bula da sibutramina. Novas contraindicações de uso da sibutramina 28/01/10. Anvisa-Notivisa: Disponível no site da Internet <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>. Acesso em 20 mar 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Brasil. Câmara dos Deputados. Berger D. Ata da primeira reunião de audiência pública de 2018 da Comissão Mista de Planos, Orçamentos Públicos e Fiscalização. Câmara dos Deputados. – DETAQ com redação final. Comissão Mista de Planos, Orçamentos Públicos e Fiscalização. Número: 0030/18. 13/03/2018. Disponível no site da Internet http://www.camara.leg.br/internet/comissao/index/mista/orca/atas/2018/RAP/01rap_nt.pdf

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contas Nacionais Trimestrais. 2012 Dec 5. IBGE <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/pib/defaultcnt.shtm>.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estudo nacional de despesa familiar. Dados preliminares: consumo alimentar; antropometria. V. 1. Rio de Janeiro: IBGE 1977.

Brasil. Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição. Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição: Condições Nutricionais da População Brasileira: adultos e idosos. Brasília: INAN 1991.

Brasil. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação – Brasil. Disponível no site da Internet <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 12 de março de 2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS Nº 425, de 19 de março de 2013. Portaria nº 425/2013 - diretrizes gerais para a cirurgia bariátrica. (*) Republicada por ter saído, no DOU nº 54, de 20-3-2013, Seção 1, pág. 25, com incorreção no original. Disponível no site da Internet bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0425_19_03_2013_rep.html Acesso em 12 de março de 2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 425/GM/MS, de 19 de março de 2013 - Ministério da Saúde. Disponível no site da Internet

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/MatrizesConsolidacao/comum/8911.html> ou Disponível em: <https://central3.to.gov.br/arquivo/260066/>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1847-9.

Brennan A, Ara R, Sterz R, Matiba B, Bergemann R. Assessment of clinical and economic benefits of weight management with sibutramine in general practice in Germany. *Eur J Health Econ.* 2006 Dec;7(4):276-84.

Canella DS, Novaes MHD, Levy RB. Influência do excesso de peso e da obesidade nos gastos em saúde nos domicílios brasileiros. / [The influence of excess weight and obesity on health spending in Brazilian households]. *Cad Saude Publica*;2015. 31(11): 2331-41.

Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):481-6.

DATASUS, 2012

Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Galieva MO. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obes Facts.* 2018;11(4):335-343.

Dennett SL, Boye KS, Yurgin NR The Impact of Body Weight on Patient Utilities with or without Type 2 Diabetes: A Review of the Medical Literature. *Value Health.* 2008;11(3):478-86.

Duncan BB, França EB, Passos VMA et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20 Suppl 1: 90-101.

Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood).* 2009 Sep-Oct;28(5):w822-31.

Furtado MPR, Teixeira CS, Rocco DDFM, Silva AG. Análise dos determinantes de saúde na população da cidade de Santos / Health determiners analysis of the population of Santos. *Revista Eletronica Saúde e Ciência, RESC* 2017;7(2):122-131.

Galavitz KI, Weber MB, Straus A et al. Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care* 2018; 41:1526–1534.

- García Díaz E, Martín Folgueras T. Systematic review of the clinical efficacy of sibutramine and orlistat in weight loss, quality of life and its adverse effects in obese adolescents. *Nutr Hosp.* 2011 May-Jun;26(3):451-7.
- Glechner A, Keuchelb L, Affengrubera L et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes* 2018; 393–408..
- Gómez EJ. Understanding the United States and Brazil's response to obesity: institutional conversion, policy reform, and the lessons learned. *Globalization and Health* 2015;11:24. <https://doi.org/10.1186/s12992-015-0107-y>.
- Gray LJ, Cooper N, Dunkley A, Warren FC, Ara R, Abrams K, Davies MJ, Khunti K, Sutton A. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes Rev.* 2012 Jun;13(6):483-98.
- Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(8):1188-96.
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009 Mar 25;9:88.
- Hakim Z, Wolf A, Garrison LP. Estimating the Effect of Changes in Body Mass Index on Health State Preferences. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (6): 393-404.
- Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(9):2102-7.
- Hayes JF, Bhaskaran K, Batterham R, Smeeth L, Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *Int J Obes (Lond).* 2015 Sep;39(9):1359-64.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 [updated March 2016]. The Cochrane Collaboration 2016. Disponível no site da Internet <http://www.cochrane-handbook.org/> Acesso Fev 2018.
- Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 24;168(6):571-80. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Prac* 2015; 109:461-465.
- James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:2119–25.

- Johansson K, Neovius K, DeSantis SM, Rössner S, Neovius M. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2009 Sep;10(5):564-75. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00581.x. Epub 2009 May 12. Erratum in: *Obes Rev.* 2009 Sep;10(5):586. PubMed PMID: 19460116.
- Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res.* 2003 Sep;11(9):1116-23.
- Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clinical Obesity* 2017; 7: 273–289.
- Kondapally R, Seshasai S, Kaptoge S et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224–60.
- Lobstein T, Leach R. Foresight - Tackling obesities: future choices - international comparisons of obesity trends, determinants and responses - evidence review, adults. London: Government Office for Science, 2007. 5 p. Disponível no site da Internet
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/295684/07-926A2-obesity-international.pdf. Acesso em 12 de março de 2018.
- Ma C, Avenel AI, Bolland M. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 359: j4849.
- Malone DC, Raebel MA, Porter JA, Lanty FA, Conner DA, Gay EC, Merenich JA, Vogel EA. Cost-effectiveness of sibutramine in the LOSE Weight Study: evaluating the role of pharmacologic weight-loss therapy within a weight management program. *J Manag Care Pharm.* 2005 Jul-Aug;11(6):458-68.
- Malta DC, Andrade SC, Claro RM et al. Evolução anual da prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2012. *Rev Bras Epidemiol Suppl PeNSE* 2014; 267-276.
- Melo ME. Os Números da Obesidade no Brasil: VIGITEL 2009 e POF 2008-2009. Disponível no site da Internet
http://www.abeso.org.br/pdf/Obesidade%20no%20Brasil%20VIGITEL%202009%20POF2008_09%20%20II.pdf. Acesso em 20 Fev 2018.

- Meireles AL, Xavier CC, Andrade AC, Friche AA, Proietti FA, Caiaffa WT. Self-rated health in urban adults, perceptions of the physical and social environment, and reported comorbidities: The BH Health Study. *Cad Saude Publica*. 2015 Nov;31 Suppl 1:120-35. doi: 10.1590/0102-311X00076114. English, Portuguese. PubMed PMID: 26648368.
- Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Income specific trends in obesity in Brazil 1975-2003. *American Journal of Public Health*, 2007; (97):1808-12.
- Neovius M, Johansson K, Rössner S. Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmaco-therapy for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2008 Sep;9(5):420-7.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004096. Review. PubMed PMID: 15674929.
- Oliveira, Michele Lessa de. Estimativa dos custos da obesidade para o Sistema Único de Saúde do Brasil / Michele Lessa de Oliveira. – Brasília, 2013. Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2013. Linha de Pesquisa: Nutrição Social. Orientadora: Leonor Maria Pacheco dos Santos.
- Organização Pan-Americana da Saúde. Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde, OPS/OMS. Departamento de Comunicação da OMS em Genebra. Determinantes Sociais e Riscos para a Saúde, Doenças Crônicas não transmissíveis e Saúde Mental. Doenças crônicas não transmissíveis causam 16 milhões de mortes prematuras todos os anos . Disponível no site da Internet https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4766:doencas-cronicas-nao-transmissiveis-causam-16-milhoes-de-mortes-prematuras-todos-os-anos&Itemid=839. Acesso em 12 de março de 2018.
- Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004094.
- Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 2011; S0140-6736 (11): 60054-8.
- Picot J, Jones J, Colquitt JL The clinical effectiveness and cost effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2009; 13(41).
- Popkin BM. The nutrition transition and its health implications in lower-income countries. *Public Health Nutr*. 1998; (1):5.21.

- Reino Unido. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management: clinical guideline CG189. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
- Reis ECD, Passos SRL, Santos MABD. Quality assessment of clinical guidelines for the treatment of obesity in adults: application of the AGREE II instrument. *Cad Saude Publica*. 2018 Jun 25;34(6):e00050517.
- Rtveladze K, Marsh T, Webber L, Kilpi F, Levy D, et al. (2013) Health and Economic Burden of Obesity in Brazil. *PLoS ONE* 8(7): e68785.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007 Dec 8;335(7631):1194-9. Erratum in: *BMJ*. 2007 Nov 24;335(7629).
- Samsa GP, Kolotkin RL, Williams R et al. Effect of Moderate Weight Loss on Health-Related Quality of Life: An Analysis of Combined Data From 4 Randomized Trials of Sibutramine vs Placebo. *Am J Manag Care* 2001; 7:875-883.
- Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International Journal of Epidemiology* 2015, 44(1): 68–75.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.
- Sichieri, Rosely; Nascimento, Sileia do and Coutinho, Waldir. Importância e custo das hospitalizações associadas ao sobrepeso e obesidade no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2007, vol.23, n.7, pp.1721-1727.
- Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 2;3:CD007654.
- Sonya Haw J, Galavitz KI, Straus AN et al. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(12): 1808–1817.
- Stokes A, Preston SH Deaths Attributable to Diabetes in the United States: Comparison of Data Sources and Estimation Approaches. *PLoS ONE* 2017; 12(1): e0170219.
- Suhrcke M, Nugent RA, Stuckler D, Rocco L. Chronic disease: an economic perspective. London: The Oxford Health Alliance, 2006. 60 p.

- Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):804-14.
- The Action for Health In Diabetes (Look AHEAD) Study Group* Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(8): 1345-1355.
- The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
- Ul-Haq Z, Mackay DF, Fenwick E, Pell JP. Meta-analysis of the Association between body mass index and health-related quality of life among adults, assessed by the SF-36. *Obesity* 2013; 21:E322-7.
- World Health Organization / Organização Pan-Americana da Saúde. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Disponível no site da Internet <http://www.who.int/childgrowth/en/>. Acesso em 12 de março de 2018.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59(2):134-9.
- Warren E, Brennan A, Akehurst R. Cost-effectiveness of sibutramine in the treatment of obesity. *Med Decis Making*. 2004 Jan-Feb;24(1):9-19.
- Zubiaurre PR, Bahia LR, da Rosa MQM, Assumpção RP, Padoin AV, Sussebach SP, da Silva EN, Mottin CC. Estimated Costs of Clinical and Surgical Treatment of Severe Obesity in the Brazilian Public Health System. *Obes Surg*. 2017 Dec;27(12):3273-3280.

Lista dos estudos randomizados controlados incluídos

- Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, Zanella MT, Coutinho W. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1109-16.
- Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC, Sothorn MS, Renz CL, Pirner MA, Walch JK, Jasinsky O, Hewkin AC, Blakesley VA; Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 18;145(2):81-90.
- Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1805-12.

- Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res.* 1999 Mar;7(2):189-98.
- Bray GA, Ryan DH, Gordon D, Heidingsfelder S, Cerise F, Wilson K. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res.* 1996 May;4(3):263-70.
- Cuellar GE, Ruiz AM, Monsalve MC, Berber A. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg; a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. *Obes Res.* 2000 Jan;8(1):71-82.
- Daniels SR, Long B, Crow S, Styne D, Sothorn M, Vargas-Rodriguez I, Harris L, Walch J, Jasinsky O, Cwik K, Hewkin A, Blakesley V; Sibutramine Adolescent Study Group. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics.* 2007 Jul;120(1):e147-57. Epub 2007 Jun 18.
- de Simone G, Romano C, De Caprio C, Contaldo F, Salanitri T, di Luzio Papparatti U, Pasanisi F. Effects of sibutramine-induced weight loss on cardiovascular system in obese subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005 Feb;15(1):24-30.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Gravina A, Mereu R, D'Angelo A, Palumbo I, Randazzo S, Cicero AF. Sibutramine and L-carnitine compared to sibutramine alone on insulin resistance in diabetic patients. *Intern Med.* 2010;49(16):1717-25. Epub 2010 Aug 13.
- Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM; Sibutramine Study Group. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. *Am Heart J.* 2001 Sep;142(3):489-97.
- Early JL, Apovian CM, Aronne LJ, Fernstrom MH, Frank A, Greenway FL, Heber D, Kushner RF, Cwik KM, Walch JK, Hewkin AC, Blakesley V. Sibutramine plus meal replacement therapy for body weight loss and maintenance in obese patients. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Jun;15(6):1464-72.
- Fanghänel G, Cortinas L, Sánchez-Reyes L, Berber A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Feb;24(2):144-50.
- Fanghänel G, Cortinas L, Sánchez-Reyes L, Gómez-Santos R, Campos-Franco E, Berber A. Safety and efficacy of sibutramine in overweight Hispanic patients with hypertension. *Adv Ther.* 2003 Mar-Apr;20(2):101-13.
- Faria AN, Ribeiro Filho FF, Kohlmann NE, Gouvea Ferreira SR, Zanella MT. Effects of sibutramine on abdominal fat mass, insulin resistance and blood pressure in obese hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab.* 2005 May;7(3):246-53.
- Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2000 Apr;2(2):105-12.

- Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, Weinstein SP; Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2000 Jun;2(3):175-87.
- García-Morales LM, Berber A, Macias-Lara CC, Lucio-Ortiz C, Del-Rio-Navarro BE, Dorantes-Alvárez LM. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther.* 2006 May;28(5):770-82.
- Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L, Rangel C, Moreira RO, Coutinho W, Appolinario JC. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1460-5. Epub 2004 Dec 21.
- Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, Tanaci N, Tutuncu NB, Guvener N. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care.* 2001 Nov;24(11):1957-60.
- Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Jan;22(1):32-8.
- Hansen D, Astrup A, Toubro S, Finer N, Kopelman P, Hilsted J, Rössner S, Saris W, Van Gaal L, James W, Goulder M; STORM Study Group. Predictors of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity. Results from the European multi-centre STORM trial. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Apr;25(4):496-501.
- Hauer H, Meier M, Wendland G, Kurscheid T, Lauterbach K; Study Group SA; SAT Study. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the SAT Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004 Apr;112(4):201-7.
- Hazenber BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology.* 2000;94(3):152-8.
- James WP; STORM Group. Achieving weight-loss maintenance. *Postgrad Med.* 2001 Jun;109(6 Suppl):19-28. doi: 10.3810/pgm.06.2001.suppl14.75.
- Lindholm A, Bixo M, Björn I, Wölner-Hanssen P, Eliasson M, Larsson A, Johnson O, Poromaa IS. Effect of sibutramine on weight reduction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2008 May;89(5):1221-8.
- Mathus-Vliegen EM; Balance Study Group. Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calorie diet: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Aug;59 Suppl 1:S31-8; discussion S39.
- McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K; Sibutramine in Hypertensives Clinical Study Group. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens.* 2002 Jan;16(1):5-11.

- McNulty SJ, Ur E, Williams G; Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):125-31.
- Milano W, Petrella C, Casella A, Capasso A, Carrino S, Milano L. Use of sibutramine, an inhibitor of the reuptake of serotonin and noradrenaline, in the treatment of binge eating disorder: a placebo-controlled study. *Adv Ther*. 2005 Jan-Feb;22(1):25-31.
- Redmon JB, Reck KP, Raatz SK, Swanson JE, Kwong CA, Ji H, Thomas W, Bantle JP. Two-year outcome of a combination of weight loss therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1311-5.
- Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res*. 1998 Jan;6(1):1-11.
- Sánchez-Reyes L, Fanghänel G, Yamamoto J, Martínez-Rivas L, Campos-Franco E, Berber A. Use of sibutramine in overweight adult hispanic patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2004 Sep;26(9):1427-35.
- Saraç F, Pehlivan M, Celebi G, Saygili F, Yilmaz C, Kabalak T. Effects of sibutramine on thermogenesis in obese patients assessed via immersion calorimetry. *Adv Ther*. 2006 Nov-Dec;23(6):1016-29.
- Seagle HM, Bessesen DH, Hill JO. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. *Obes Res*. 1998 Mar;6(2):115-21.
- Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP, Rowe ED, Mendel CM, Levy B, McMahon FG, Mullican WS, Toth PD, Cutler NR. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *J Hum Hypertens*. 2002 Jan;16(1):13-9.
- Suplicy H, Boguszewski CL, dos Santos CM, do Desterro de Figueiredo M, Cunha DR, Radominski R. A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Aug;38(8):1097-103. doi: 10.1038/ijo.2013.225.
- Tankova T, Dakovska G, Lazarova M, Dakovska L, Kirilov G, Koev D. Sibutramine in the treatment of obesity in type 2 diabetic patients and in nondiabetic subjects. *Acta Diabetol*. 2004 Dec;41(4):146-53.
- Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, Hesson LA, Osei SY, Kaplan R, Stunkard AJ. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2111-20.
- Wang TF, Pei D, Li JC, Tsai WC, Tsai CC, Yao CY, Chang ET, Hsieh MC, Su KY, Kuo SW. Effects of sibutramine in overweight, poorly controlled Chinese female type 2 diabetic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2005 Jul;59(7):746-50.
- Weintraub M, Rubio A, Golik A, Byrne L, Scheinbaum ML. Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study. *Clin Pharmacol Ther*. 1991 Sep;50(3):330-7.

Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial.
JAMA. 2001 Sep 19;286(11):1331-9.

Biomag

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

cápsula

10 mg

15 mg

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIOMAG

(cloridrato de sibutramina monoidratado)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 10 mg: Embalagem com 30 cápsulas.

Cápsulas de 15 mg: Embalagem com 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Biomag 10 mg contém:

cloridrato de sibutramina monoidratado (equivalente a 8,37 mg de sibutramina).....10 mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Cada cápsula de Biomag 15 mg contém:

cloridrato de sibutramina monoidratado (equivalente a 12,55 mg de sibutramina).....15 mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Alerta: Ler atentamente a bula para informações detalhadas.

Esse medicamento é contraindicado em pacientes com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m²;

Esse medicamento é contraindicado em pacientes com história de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular e pacientes com histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos 1 outro fator de risco, mas sem histórico de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença vascular periférica preexistente;

Em um estudo conduzido após aprovação do produto, com 10.744 pacientes com sobrepeso ou obesos, 55 anos de idade ou mais, com alto risco cardiovascular, tratados com sibutramina, observou-se aumento de 16% no risco de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular comparados com placebo (taxa de risco de 1,162 [IC95% 1,029, 1,311; p=0,015]).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Biomag é indicado como terapia adjuvante como parte de um programa de gerenciamento de peso para pacientes obesos com um índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 30 kg/m².

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo com duração de dois anos, avaliou-se a manutenção do peso em 605 pacientes com um IMC de 30 - 45 kg/m², os quais receberam dieta com redução de calorias, aconselhamento de exercícios físicos e modificação comportamental. Durante seis meses, em fase aberta, quando todos os pacientes receberam diariamente 10 mg de sibutramina, 94% dos pacientes conseguiram perda de peso ≥ 5%. A média de perda de peso foi 11,9 kg. Pacientes que conseguiram perda de peso ≥ 5% durante esta fase, foram randomizados para uma fase adicional de 18 meses de estudo duplo-cego e placebo-controlado.

Durante esta fase, os médicos tiveram a opção de aumentar a dose de sibutramina ou placebo para 15 mg ou 20 mg se ocorresse a recuperação do peso.

Após 2 anos de tratamento, 69% dos pacientes tratados com sibutramina (comparados a 42% com placebo) mantiveram pelo menos 5% de redução de peso, enquanto 46% dos pacientes tratados (comparados a 20% com placebo) mantiveram pelo menos 10% de redução de peso. Também após 2 anos, cerca de 43% dos pacientes tratados com sibutramina mantiveram 80% ou mais de sua perda de peso original (i.e., sua perda de peso em 6 meses) comparado a 16% com placebo. A perda de peso média foi de 11 kg para pacientes com sibutramina e 6 kg para pacientes com placebo.

W Philip T James, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. LANCET 2000; 356: 2119-25.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de sibutramina monoidratado é administrado via oral para o tratamento da obesidade (E66), sendo identificado quimicamente como uma mistura racêmica dos enantiômeros (+) e (-) do cloridrato de 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil- α -(2-metilpropil)-ciclobutanometanamina monoidratado. Sua fórmula empírica é $C_{17}H_{29}Cl_2NO$. Seu peso molecular é 334,33. É um pó cristalino, branco a branco leitoso, com solubilidade 2,9 mg/ml em água com pH 5,2. Seu coeficiente de separação em octanol-água é de 30,9 em pH 5,0.

Mecanismo de ação:

A sibutramina exerce seus efeitos terapêuticos através da inibição da recaptação da noradrenalina, serotonina e dopamina. A sibutramina e seus principais metabólitos farmacologicamente ativos (M_1 e M_2) não agem através da liberação de monoaminas.

Farmacodinâmica:

A sibutramina exerce suas ações farmacológicas predominantemente através de seus metabólitos amino secundário (M_1) e primário (M_2), que são inibidores da recaptação de noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e dopamina. O composto de origem, a sibutramina, é um potente inibidor da recaptação de serotonina. Em tecido cerebral humano, M_1 e M_2 inibem também a recaptação de dopamina *in vitro*, mas com uma potência três vezes mais baixa do que a inibição da recaptação de serotonina ou noradrenalina. Amostras plasmáticas obtidas de voluntários tratados com sibutramina causaram inibição significativa tanto da recaptação de noradrenalina (73%) quanto da recaptação de serotonina (54%), mas sem inibição significativa da recaptação da dopamina (16%).

A sibutramina e seus metabólitos (M_1 e M_2) não são agentes liberadores de monoaminas e também não são IMAOs. Eles não apresentam afinidade para um grande número de receptores de neurotransmissores, incluindo os receptores serotoninérgicos (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenérgicos (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 e α_2), dopaminérgicos (D_1 e D_2), muscarínicos, histaminérgicos (H_1), benzodiazepínicos e glutamato (NMDA). Em modelos experimentais em animais utilizando ratos magros em crescimento e obesos, a sibutramina produziu uma redução no ganho de peso corporal. Acredita-se que isto tenha resultado de um impacto sobre a ingestão de alimentos, isto é, do aumento da saciedade, mas a termogênese aumentada também contribuiu para a perda de peso. Demonstrou-se que estes efeitos foram mediados pela inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina.

Farmacocinética:

A sibutramina é bem absorvida e sofre extenso metabolismo de primeira passagem. Os níveis plasmáticos máximos ($C_{m\acute{a}x}$) foram obtidos 1,2 horas após uma única dose oral de 20 mg de cloridrato de sibutramina monoidratado, e a meia-vida do composto principal é de 1,1 horas.

Os metabólitos farmacologicamente ativos M_1 e M_2 atingem $C_{m\acute{a}x}$ em 3 horas, com meia-vida de eliminação de 14 e 16 horas, respectivamente.

Foi demonstrada uma cinética linear nas doses entre 10 a 30 mg, sem qualquer alteração dose-dependente na meia-vida de eliminação, mas com um aumento nas concentrações plasmáticas proporcional à dose. Sob doses repetidas, as concentrações no estado de equilíbrio dos metabólitos M_1 e M_2 são alcançadas dentro de quatro dias, com um acúmulo de aproximadamente o dobro.

A farmacocinética da sibutramina e seus metabólitos em indivíduos obesos é semelhante àquela observada em indivíduos de peso normal.

O índice de ligação às proteínas plasmáticas da sibutramina e seus metabólitos M_1 e M_2 é de 97%, 94% e 94%, respectivamente. O metabolismo hepático é a principal via de eliminação da sibutramina e de seus metabólitos ativos M_1 e M_2 .

Outros metabólitos (inativos) M₅ e M₆ são excretados principalmente através da urina, com urina:fezes de 10:1.

Estudos com microsossomos hepáticos *in vitro* mostraram que o CYP3A4 é a principal isoenzima do sistema citocromo P450 responsável pelo metabolismo da sibutramina. *In vitro* não houve indicação de uma afinidade com CYP2D6, que possui uma baixa capacidade enzimática, estando envolvido em interações farmacocinéticas com várias substâncias. Outros estudos *in vitro* mostraram que a sibutramina não apresenta efeito significativo sobre a atividade das principais isoenzimas P450, incluindo CYP3A4. Foi demonstrado que as enzimas do citocromo P450 envolvidas no posterior metabolismo do metabólito 2 (*in vitro*) são CYP3A4 e CYP2C9. Embora não existam dados até o momento, é provável que o CYP3A4 também esteja envolvido no posterior metabolismo do metabólito M₁.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Biomag é contraindicado para uso por:

- Pacientes com histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos 1 outro fator de risco, isto é, hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual do tabagismo ou nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria;
- Pacientes com história de doença arterial coronariana (angina, história de infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório - TIA);
- Pacientes com hipertensão controlada inadequadamente (> 145/90 mmHg) (ver “**Advertências e Precauções**”);
- Pacientes com história ou presença de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia;
- Pacientes recebendo outros medicamentos de ação central para a redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos;
- Pacientes recebendo inibidores da monoaminoxidase. É recomendado um intervalo de pelo menos duas semanas após a interrupção dos IMAOs antes de iniciar o tratamento com sibutramina (ver “**Interações Medicamentosas**”);

Biomag é contraindicado a pacientes com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m².

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à sibutramina ou a qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças, adolescentes e idosos acima de 65 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pressão Arterial e Frequência Cardíaca: A sibutramina aumenta substancialmente a pressão arterial e/ou frequência cardíaca em alguns pacientes. A monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca é necessária durante o tratamento com sibutramina.

Nos primeiros 3 meses de tratamento, a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser verificadas a cada 2 semanas. Entre 4 e 6 meses estes parâmetros devem ser verificados uma vez por mês e em seguida, periodicamente, a intervalos máximos de 3 meses. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que tenham um aumento, após duas medições consecutivas, da frequência cardíaca de repouso de ≥ 10 bpm ou pressão arterial sistólica/diastólica de ≥ 10 mmHg. Em pacientes hipertensos bem controlados, se a pressão arterial exceder a 145/90 mmHg em duas leituras consecutivas, o tratamento deve ser descontinuado (ver “**Reações Adversas**”).

Em pacientes com a síndrome da apneia do sono, cuidados especiais devem ser tomados na monitorização da pressão arterial.

Glaucoma: A sibutramina deve ser utilizada com cautela por pacientes com glaucoma.

Hipertensão Pulmonar: Embora a sibutramina não tenha sido associada à hipertensão pulmonar, determinados agentes redutores de peso de ação central que causam a liberação de serotonina nas terminações nervosas (mecanismo de ação diferente da sibutramina) foram associados à hipertensão pulmonar.

Distúrbios Psiquiátricos: Casos de psicose, mania, ideação suicida e suicídio foram relatados em pacientes tomando sibutramina. Se estes eventos ocorrerem, o tratamento com sibutramina deve ser descontinuado.

Casos de depressão foram relatados em pacientes tomando sibutramina. Se este evento ocorrer durante o tratamento com sibutramina, a descontinuação deve ser considerada.

Epilepsia: Biomag deve ser utilizado com cautela por pacientes com epilepsia.

Disfunção Renal: A sibutramina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. A sibutramina não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes com insuficiência renal em estágio avançado e que realizam diálise (ver “Farmacocinética”).

Disfunção Hepática: Biomag deve ser usado com cautela em pacientes com disfunção hepática leve a moderada. A sibutramina não deve ser usada em pacientes com disfunção hepática grave.

Distúrbios Hemorrágicos: Em comum com outros agentes que inibem a recaptação de serotonina (por exemplo, sertralina e fluoxetina), existe um risco potencial no aumento de hemorragias em pacientes tomando sibutramina.

A sibutramina deve ser usada com cautela em pacientes com predisposição a hemorragias e aqueles que tomam concomitantemente medicamentos conhecidos por afetar a hemostasia e função plaquetária.

Interferência com o Desempenho Motor e Cognitivo: Embora a sibutramina não afete o desempenho psicomotor e cognitivo em voluntários saudáveis, qualquer medicamento de ação no SNC pode prejudicar julgamentos, pensamentos ou habilidade motora.

Outras: Causas orgânicas de obesidade (como por exemplo, hipotireoidismo não tratado) devem ser excluídas antes da prescrição de Biomag.

Abuso: Embora os dados clínicos disponíveis não tenham evidenciado abuso com a sibutramina, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto a antecedentes de abuso de drogas e observados quanto a sinais de uso inadequado ou abuso.

Cuidados e advertências para populações especiais

Sexo: Os dados disponíveis até o momento são relativamente limitados e não fornecem evidências de uma diferença clinicamente relevante na farmacocinética em homens e mulheres.

Pacientes idosos: Embora o perfil farmacocinético observado em indivíduos idosos saudáveis (idades entre 61 a 77 anos) não mostre diferenças que possam ser de relevância clínica em comparação ao observado em indivíduos saudáveis mais jovens, Biomag é contraindicado em pacientes com idade superior a 65 anos (ver “Contraindicações”).

Insuficiência Renal: Estudou-se a distribuição dos metabólitos de sibutramina M_1 , M_2 , M_5 e M_6 em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal. Este procedimento não foi realizado para a sibutramina.

A área sob a curva (ASC) dos metabólitos ativos M_1 e M_2 , em geral, não foi afetada pela presença de disfunção renal. Em pacientes com insuficiência renal avançada que realizam diálise, a ASC do metabólito M_2 era metade da apresentada por pacientes normais ($CL_{Cr} \geq 80$ ml/min). A ASC dos metabólitos inativos M_5 e M_6 aumentou 2 a 3 vezes na presença de disfunção moderada ($30 \text{ ml/min} \leq CL_{Cr} \leq 60 \text{ ml/min}$), 8 a 11 vezes em pacientes com disfunção grave ($CL_{Cr} \leq 30 \text{ ml/min}$) e 22 a 33 vezes em pacientes com disfunção renal em estágio avançado e que realizam diálise, quando comparados com indivíduos saudáveis. Aproximadamente 1% da dose oral é encontrada no dialisado, associado aos metabólitos M_5 e M_6 durante o processo de hemodiálise. Os metabólitos M_1 e M_2 não são encontrados no dialisado.

A sibutramina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. A sibutramina não deve ser usada em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes em estágio avançado e que realizam diálise.

Insuficiência Hepática: Em indivíduos com insuficiência hepática moderada, a biodisponibilidade dos metabólitos ativos foi 24% mais elevada após dose única de sibutramina.

A sibutramina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. A sibutramina não deve ser usada em pacientes com insuficiência hepática grave.

Uso em Crianças: A sibutramina não deve ser usado em crianças e adolescentes (ver “Contraindicações”).

Uso Durante a Gravidez e Lactação

Embora os estudos em animais tenham mostrado que a sibutramina não é teratogênica, a segurança do seu uso durante a gestação humana não foi estabelecida e, por esta razão, o emprego de Biomag durante a gestação não é recomendado. Mulheres com potencial para engravidar devem empregar medidas de contracepção adequadas durante o tratamento com Biomag. As pacientes devem ser advertidas a notificar o médico se engravidarem ou se pretenderem engravidar durante o tratamento.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Período de Amamentação

Não é conhecido se a sibutramina ou seus metabólitos são excretados no leite materno, portanto, o emprego de Biomag durante a lactação não é recomendado. A paciente deverá notificar seu médico se estiver amamentando.

Este medicamento pode causar doping.

Estudo SCOUT:

SCOUT foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com fase cega inicial pré-randomização (período introdutório ou de lead in). O estudo foi conduzido após a aprovação da sibutramina, como um compromisso assumido frente às autoridades regulatórias europeias.

No estudo foram incluídos 10.744 pacientes (dos quais foram randomizados 9.805) com sobrepeso ou obesos, 55 anos de idade ou mais, com alto risco de eventos cardiovasculares (sendo a maioria contraindicados a receber o tratamento com sibutramina). No estudo, pacientes com alto risco cardiovascular foram tratados com sibutramina apesar da perda de peso inadequada, o que é inconsistente com as instruções de uso.

Os pacientes incluídos no estudo foram agrupados em 1 de 3 grupos de risco cardiovascular segundo as seguintes definições:

- “*Diabetes Mellitus* (DM) Apenas” - participantes com histórico de DM Tipo 2 com pelo menos 1 outro fator de risco (i.e., hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual do tabagismo, nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria), mas sem histórico de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença vascular periférica preexistente;
- “CV Apenas” - participantes com um histórico de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença oclusiva arterial periférica preexistentes, mas sem histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos um outro fator de risco;
- “CV + DM” - participantes com um histórico preexistente de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença arterial oclusiva periférica, e histórico de diabetes mellitus tipo 2 com pelo menos um outro fator de risco.

Nos indivíduos tratados com sibutramina, observou-se aumento de 16% no risco de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular (561/4906, 11,4%), comparados com indivíduos tratados com placebo (490/4898, 10,0%) (taxa de risco 1,162 [IC 95% 1,029, 1,311]; p=0,015). Não houve diferença significativa na incidência de morte CV ou mortalidade por todas as outras causas entre os grupos de tratamento.

Os resultados de segurança do estudo SCOUT estão disponíveis na seguinte referência bibliográfica: Data Information Package For: Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) Study.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substâncias de ação sobre o SNC: o uso de Biomag é contraindicado em pacientes que usam concomitantemente outras drogas de ação no SNC para redução de peso ou tratamento de distúrbios psiquiátricos (ver “**Contraindicações**”).

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): o uso concomitante de Biomag com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) é contraindicado. Deve haver um intervalo mínimo de 2 semanas após interrupção dos IMAOs antes de iniciar o tratamento com sibutramina (ver “**Contraindicações**”).

Síndrome serotoninérgica: o uso simultâneo de várias drogas que aumentam os níveis de serotonina no cérebro, pode originar a síndrome de serotonina. A síndrome de serotonina ocorre raramente em casos com utilização simultânea de um inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS) com certas drogas indicadas para o tratamento de migrânea, com certos opioides ou em casos de uso simultâneo de dois ISRS.

Como a sibutramina inibe a recaptção de serotonina, não deve ser usada concomitantemente com outras drogas que também aumentem os níveis de serotonina no cérebro.

Substâncias que podem aumentar a pressão arterial e/ou a frequência cardíaca: o uso concomitante de sibutramina e outros agentes que podem aumentar a pressão arterial e/ou a frequência cardíaca não foi sistematicamente avaliado. Esses agentes incluem determinados medicamentos descongestionantes, antitussígenos, antigripais e antialérgicos que contêm substâncias como a efedrina ou pseudoefedrina. Deve-se ter cautela quando prescrever Biomag a pacientes que utilizam esses medicamentos.

Substâncias inibidoras do metabolismo do citocromo P450 (3A₄): a administração concomitante de inibidores enzimáticos tais como o cetoconazol, a eritromicina e a cimetidina podem aumentar as concentrações plasmáticas da sibutramina. Recomenda-se cautela na administração concomitante da sibutramina com outros inibidores enzimáticos CYP3A4.

Álcool: a administração concomitante de dose única de sibutramina com álcool não resultou em interações com alterações adicionais do desempenho psicomotor ou funções cognitivas. Entretanto, o uso concomitante de álcool com Biomag não é recomendado.

Contraceptivos orais: a sibutramina não afeta a eficácia dos contraceptivos orais.

Alterações laboratoriais: aumentos reversíveis das enzimas hepáticas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Atenção: não armazenar este produto em locais quentes e úmidos (ex: banheiro, cozinha, carros etc).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto do medicamento:

Biomag 10 mg: cápsula gelatinosa dura com tampa de cor azul e corpo amarelo, contendo pó de cor branca.

Biomag 15 mg: cápsula gelatinosa dura com tampa de cor azul e corpo branco, contendo pó de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial recomendada é de 1 cápsula de 10 mg por dia, administrada por via oral, pela manhã, com ou sem alimentação, engolida por inteiro com líquido (um copo de água).

Se o paciente não perder pelo menos 2 kg nas primeiras 4 semanas de tratamento, deve-se considerar a reavaliação do tratamento, que pode incluir um aumento da dose para 15 mg ou a descontinuação da sibutramina.

O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não responderem a terapia de perda de peso após 4 semanas de tratamento com dose diária de 15 mg (definido como menos que 2 kg).

No caso de titulação da dose, deve-se levar em consideração os índices de variação da frequência cardíaca e da pressão arterial (ver “**Advertências e Precauções**”).

Doses acima de 15 mg ao dia não são recomendadas.

A sibutramina deve ser somente administrada por período de até 2 anos.

O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não atingirem a perda de peso adequada, por exemplo, aqueles cuja a perda de peso se estabiliza em menos de 5% do peso inicial ou cuja a perda de peso após 3 meses do início da terapia for menos que 5% do peso inicial.

O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que readquirirem 3 kg ou mais após a perda de peso adquirida anteriormente.

Em pacientes com condições de comorbidade associada, é recomendado que o tratamento com sibutramina somente seja mantido se a indução da perda de peso estiver associada com outros benefícios clínicos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações Durante Estudos Clínicos

A maior parte dos efeitos colaterais relatados ocorreu no início do tratamento com sibutramina (durante as primeiras quatro semanas). Sua gravidade e frequência diminuíram no decorrer do tempo. Os efeitos, em geral, não foram graves, não levaram a descontinuação do tratamento e foram reversíveis. Os efeitos colaterais observados nos estudos clínicos de fase II/III conduzidos com sibutramina são relacionados a seguir (muito comuns $\geq 1/10$; comuns $\geq 1/100$ e $< 1/10$):

- **Reação muito comum ($\geq 1/10$):** constipação, boca seca e insônia.

- **Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):** taquicardia, palpitações, aumento da pressão arterial/hipertensão, vasodilatação (ondas de calor), náuseas, piora da hemorroida, delírios/tonturas, parestesia, cefaleia, ansiedade, sudorese e alterações do paladar.

Aumento da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca em Estudos Clínicos Pré-comercialização

Foram observados um aumento médio da pressão arterial sistólica e diastólica de repouso na variação entre 2 a 3 mmHg e aumento médio na frequência cardíaca de 3 a 7 batimentos por minuto. Aumento superior da pressão arterial e da frequência cardíaca foi observado em alguns pacientes.

Aumentos clinicamente relevantes na pressão sanguínea e frequência cardíaca tendem a ocorrer no início do tratamento (nas primeiras 4 a 12 semanas). A terapia deve ser descontinuada nestes casos (ver “Advertências e Precauções”).

Reações Observadas nos Estudos de Fase IV ou na Farmacovigilância Pós-Comercialização

Os eventos adversos clinicamente relevantes observados nos estudos clínicos e de obesidade durante o período pós-comercialização são listados abaixo:

- **Sistema hematológico e linfático:** trombocitopenia.
- **Sistema imunológico:** foram relatadas reações de hipersensibilidade alérgica variando desde leves erupções cutâneas e urticária até angioedema e anafilaxia.
- **Transtornos psiquiátricos:** foram relatados casos de psicose, mania, ideias suicidas e suicídio em pacientes tratados com sibutramina. Se algum destes eventos ocorrer com o tratamento de sibutramina, o medicamento deverá ser descontinuado. Casos de depressão foram observados em pacientes tratados com sibutramina. Se este evento ocorrer durante o tratamento com sibutramina, deve-se considerar a descontinuação do tratamento.
- **Sistema nervoso:** convulsões e alteração transitória de memória recente.
- **Distúrbios oculares:** turvação visual.
- **Distúrbios cardíacos:** fibrilação atrial.
- **Sistema gastrointestinal:** diarreia e vômitos.
- **Pele e tecido subcutâneo:** alopecia, erupções cutâneas e urticária.
- **Rins/Alterações urinárias:** retenção urinária e nefrite intersticial aguda.
- **Sistema reprodutor:** ejaculação anormal (orgasmo), impotência, distúrbios do ciclo menstrual, metrorragia.
- **Alterações Laboratoriais:** aumentos reversíveis das enzimas hepáticas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdosagem com sibutramina é limitada.

Os efeitos adversos comumente associados à superdosagem são taquicardia, hipertensão, cefaleia e tontura.

O tratamento deve consistir no emprego de medidas gerais para o manuseio da superdosagem: monitorização respiratória (caso haja necessidade), monitorização cardíaca e dos sinais vitais, além das medidas gerais de suporte.

Os estudos realizados em pacientes com insuficiência renal em estágio avançado e que realizam diálise demonstraram que a hemodiálise não altera significativamente a quantidade eliminada de metabólitos da sibutramina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0371

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTES MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (27/06/2014)



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ^{2,3}
23/11/2015	NA	(10756) - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	Não houve alteração no texto de bula. Esta submissão é para adequação do medicamento à RDC 58/14, com a inclusão da frase da intercambialidade.	VP/ VPS	10 mg: Embalagem com 30 cápsulas. 15 mg: Embalagem com 30 cápsulas.
27/06/2014	0504914/14-8	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula, conforme RDC 47/2009 e Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula.	VP/ VPS	10 mg: Embalagem com 30 cápsulas. 15 mg: Embalagem com 30 cápsulas.

Biomag

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

cápsula

10 mg

15 mg

MODELO DE BULA PARA PACIENTE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIOMAG

(cloridrato de sibutramina monoidratado)

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 10 mg: Embalagem com 30 cápsulas.

Cápsulas de 15 mg: Embalagem com 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Biomag 10 mg contém:

cloridrato de sibutramina monoidratado (equivalente a 8,37 mg de sibutramina).....10 mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Cada cápsula de Biomag 15 mg contém:

cloridrato de sibutramina monoidratado (equivalente a 12,55 mg de sibutramina).....15 mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Alerta: Ler atentamente a bula para informações detalhadas.

Esse medicamento é contraindicado em pacientes com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m²;

Esse medicamento é contraindicado em pacientes com história de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia (aumento da frequência cardíaca), doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular e pacientes com histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos 1 outro fator de risco, mas sem histórico de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença vascular periférica preexistente;

Em um estudo conduzido após aprovação do produto, com 10.744 pacientes com sobrepeso ou obesos, 55 anos de idade ou mais, com alto risco cardiovascular, tratados com sibutramina, observou-se aumento de 16% no risco de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular comparados com placebo (taxa de risco de 1,162 [IC95% 1,029, 1,311; p=0,015]).

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Biomag é indicado como terapia adjuvante como parte de um programa de gerenciamento de peso recomendado para pacientes com um índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 30 kg/m².

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Biomag é um medicamento de uso oral para o tratamento da obesidade (excesso de peso), que leva à perda de peso através de um duplo mecanismo: redução da ingestão de alimentos pelo aumento da saciedade e diminuição da fome, e prevenção do declínio do gasto energético que segue a perda de peso.

Biomag deve ser usado como parte de um programa de perda de peso, supervisionado pelo seu médico, que deve incluir uma dieta com redução de calorias e atividade física apropriada.

Cada pessoa responde diferentemente ao tratamento com Biomag quando usado como parte de um programa de perda de peso. Seu médico deverá ser notificado no caso de variações das respostas iniciais

esperadas, para que ele possa reavaliar sua situação. Seu médico pode, por exemplo, indicar um aumento ou uma redução na dose de Biomag, conforme necessidade.

O medicamento pode ser detectado no sangue em concentração máxima após 3 horas da sua administração e após 14 a 16 horas pode ser detectado apenas 50% da dose absorvida. O tempo estimado para início do efeito terapêutico da medicação (perda de peso) é de no mínimo 15 dias, podendo haver variações individuais.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Biomag é contraindicado para uso por:

- Pacientes com histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos 1 outro fator de risco, isto é, hipertensão (pressão alta) controlada por medicação, dislipidemia (aumento dos níveis de colesterol e/ou triglicérides), prática atual do tabagismo ou nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria (perda anormal de proteína pelos rins);
- Pacientes com história de doença arterial coronariana (angina, história de infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia (aumento da frequência cardíaca), doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório);
- Pacientes com hipertensão (pressão alta) controlada inadequadamente (> 145/90 mmHg) (ver “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”);
- Pacientes com história ou presença de transtornos alimentares, como bulimia (tipo de compulsão alimentar associada a comportamento anormal em relação à ingestão de alimentos) e anorexia (redução na ingestão alimentar causada por transtorno de percepção do próprio peso);
- Pacientes recebendo outros medicamentos de ação central para a redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos;
- Pacientes recebendo inibidores da monoaminoxidase. É recomendado um intervalo de pelo menos duas semanas após a interrupção dos IMAOs antes de iniciar o tratamento com sibutramina (ver “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”).

Biomag é contraindicado a pacientes com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m².

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes alérgicos à sibutramina ou a qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças, adolescentes e idosos acima de 65 anos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso exista história de anorexia nervosa (transtorno alimentar), bulimia nervosa (vômitos auto-induzidos após a alimentação) ou outras desordens na alimentação, e conhecimento, intenção ou suspeita de gravidez e amamentação, o médico deverá ser informado para orientação cuidadosa. Além disso, epilepsia ou crises convulsivas prévias, glaucoma (doença ocular) e outras doenças também devem ser informadas. Biomag deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma ou epilepsia.

Causas orgânicas de obesidade (como por exemplo, hipotireoidismo não tratado) devem ser excluídas antes da prescrição de Biomag.

A sibutramina aumenta substancialmente a pressão arterial e/ou frequência cardíaca em alguns pacientes. A monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca é necessária durante o tratamento com sibutramina.

Nos primeiros 3 meses de tratamento, a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser verificadas a cada 2 semanas. Entre 4 e 6 meses estes parâmetros devem ser verificados uma vez por mês e em seguida, periodicamente, a intervalos máximos de 3 meses. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que tenham um aumento, após duas medições consecutivas, da frequência cardíaca de repouso de ≥ 10 bpm ou pressão arterial sistólica/diastólica de ≥ 10 mmHg. Em pacientes hipertensos bem controlados, se a pressão arterial exceder a 145/90 mmHg em duas leituras consecutivas, o tratamento deve ser descontinuado (ver “**Quais os males que este medicamento pode me causar?**”).

Em pacientes com a síndrome da apneia do sono (paradas curtas da respiração durante o sono), cuidados especiais devem ser tomados na monitorização da pressão arterial.

Casos de psicose, mania, pensamentos suicidas e suicídio foram relatados em pacientes tomando sibutramina. Se estes eventos ocorrerem, o tratamento com sibutramina deve ser descontinuado.

Casos de depressão foram relatados em pacientes tomando sibutramina. Se este evento ocorrer durante o tratamento com sibutramina, a descontinuação deve ser considerada.

Hipertensão Pulmonar: Embora a sibutramina não tenha sido associada à hipertensão pulmonar (elevação da pressão na circulação pulmonar), determinados agentes redutores de peso de ação central

que causam a liberação de serotonina nas terminações nervosas (mecanismo de ação diferente da sibutramina) foram associados à hipertensão pulmonar.

Distúrbios Hemorrágicos: Em comum com outros agentes que inibem a recaptação de serotonina (por exemplo, sertralina e fluoxetina), existe um risco potencial no aumento de hemorragias em pacientes tomando sibutramina.

A sibutramina deve ser usada com cautela em pacientes com predisposição a hemorragias e aqueles que tomam concomitantemente medicamentos conhecidos por afetar a hemostasia e função plaquetária.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Cuidados e advertências para populações especiais

Sexo: Os dados disponíveis até o momento são relativamente limitados e não fornecem evidências de uma diferença clinicamente relevante nos efeitos da sibutramina em homens e mulheres.

Pacientes idosos: Embora o perfil farmacocinético observado em indivíduos idosos saudáveis (idades entre 61 a 77 anos) não mostre diferenças que possam ser de relevância clínica em comparação ao observado em indivíduos saudáveis mais jovens, Biomag é contraindicado em pacientes com idade superior a 65 anos (ver “**Contraindicações**”).

Insuficiência renal: A sibutramina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, e não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes em estágio avançado e que realizam diálise.

Insuficiência hepática: A sibutramina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, e não deve ser administrada em pacientes com insuficiência hepática grave.

Uso em crianças: A sibutramina não deve ser usada em crianças e adolescentes (ver “**Quando não devo usar este medicamento?**”).

Uso Durante a Gravidez e Lactação

Embora os estudos em animais tenham mostrado que a sibutramina não é teratogênica, a segurança do seu uso durante a gestação humana não foi estabelecida e, por esta razão, o emprego de Biomag durante a gestação não é recomendado. Mulheres com potencial para engravidar devem empregar medidas de contracepção adequadas durante o tratamento com Biomag. Informe ao seu médico se engravidar ou se pretende engravidar durante o tratamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Período de Amamentação

Não é conhecido se a sibutramina ou seus metabólitos são excretados no leite materno, portanto, o emprego de Biomag durante a lactação não é recomendado. Informe a seu médico se estiver amamentando.

Este medicamento pode causar doping.

Interações medicamentosas, alimentares e com testes laboratoriais

Não é recomendado o uso de bebidas alcoólicas juntamente com Biomag.

Informe seu médico, especificamente, se estiver tomando ou se for tomar medicamentos como inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), medicamentos de ação central, inibidores da recaptação de serotonina, inibidores do citocromo P450 (cetoconazol, eritromicina e a cimetidina), agentes redutores do peso, descongestionantes nasais, antidepressivos, antitussígenos, antigripais, antialérgicos que contenham efedrina ou pseudoefedrina, medicamentos para enxaqueca ou outros medicamentos que não precisam de receita médica para serem adquiridos. O uso de Biomag com estes medicamentos não é recomendado.

A sibutramina não altera a eficácia dos contraceptivos orais.

Alterações reversíveis de enzimas hepáticas foram observadas nos testes laboratoriais em estudos clínicos.

A presença de alimento no tubo digestório não altera a ação do medicamento.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Atenção: não armazenar este produto em locais quentes e úmidos (ex: banheiro, cozinha, carros etc).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto do medicamento:

Biomag 10 mg: cápsula gelatinosa dura com tampa de cor azul e corpo amarelo, contendo pó de cor branca.

Biomag 15 mg: cápsula gelatinosa dura com tampa de cor azul e corpo branco, contendo pó de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Biomag deve ser utilizado apenas sob orientação médica. A dose inicial recomendada é de 1 cápsula de 10 mg por dia, administrada por via oral, ingerida pela manhã, com um pouco de líquido, antes ou após a alimentação.

Caso não ocorra perda de pelo menos 2 kg nas primeiras 4 semanas de tratamento, o médico deve reavaliar o tratamento, que pode incluir um aumento da dose para 15 mg ou a suspensão do tratamento com sibutramina.

O tratamento deve ser suspenso em pacientes que não apresentarem perda de pelo menos 2 kg após 4 semanas de tratamento com a dose de 15 mg/dia.

Sempre que houver mudança na dose proposta para o tratamento, deve-se ter atenção para o controle da frequência cardíaca e da pressão arterial. Caso ocorra elevação de pressão arterial ou da frequência cardíaca, o médico deverá ser avisado.

Doses acima de 15 mg ao dia não são recomendadas.

A sibutramina deve ser administrada por período de até 2 anos.

O tratamento deve ser suspenso pelo médico em pacientes que não atingirem a perda de peso adequada, por exemplo, aqueles cuja perda de peso se estabiliza em menos que 5% do peso inicial ou cuja perda de peso após 3 meses do início da terapia for de menos que 5% do peso inicial.

O tratamento deve ser suspenso em pacientes que readquirirem 3 kg ou mais após a perda de peso obtida anteriormente.

Em pacientes com doenças associadas à obesidade, é recomendado que o tratamento com sibutramina somente seja mantido se a perda de peso gerada pelo medicamento estiver associada a outros benefícios clínicos.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

No caso de esquecimento de uma dose, a cápsula deve ser ingerida em outro horário do mesmo dia, sem prejuízo do tratamento. Caso haja esquecimento de tomar a cápsula de Biomag, a dose não deve ser dobrada no dia seguinte.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Durante estudos clínicos a maior parte das reações adversas relatadas ocorreu no início do tratamento com sibutramina (durante as primeiras quatro semanas). Sua gravidade e frequência diminuíram no decorrer do tempo e os efeitos, em geral, não foram graves, não levaram a descontinuação do tratamento e foram reversíveis. No caso de reações alérgicas, interrompa o tratamento com Biomag e informe prontamente o ocorrido ao seu médico.

Os efeitos adversos que podem estar relacionados à sibutramina estão dispostos por sistema de frequência (muito comuns $\geq 1/10$; comuns $\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): constipação (redução da frequência de evacuações), boca seca e insônia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): taquicardia (aumento da frequência cardíaca), palpitações, aumento da pressão arterial/hipertensão, vasodilatação (vermelhidão, ondas de calor), náuseas, piora da hemorroida, delírios/tonturas, parestesia (sensações na

pele como frio, calor, formigamento, pressão), dor de cabeça, ansiedade, sudorese (suor intenso) e alterações do paladar.

Aumento da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca em Estudos Clínicos Pré-comercialização

Foram observados um aumento médio da pressão arterial sistólica e diastólica de repouso na variação entre 2 a 3 mmHg e aumento médio na frequência cardíaca de 3 a 7 batimentos por minuto. Aumento superior da pressão arterial e da frequência cardíaca foi observado em alguns pacientes.

Aumentos clinicamente relevantes na pressão sanguínea e frequência cardíaca tendem a ocorrer no início do tratamento (nas primeiras 4 a 12 semanas). A terapia deve ser descontinuada nestes casos (ver “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”).

Dados clínicos de estudos pós-comercialização

Os seguintes eventos adversos foram observados em estudos clínicos para obesidade e na experiência de pós-comercialização, e estão relacionados por órgão/sistema:

Sistema hematológico e linfático: trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas).

Sistema imunológico: foram relatadas reações de hipersensibilidade alérgica variando desde leves erupções cutâneas e urticária até angioedema (inchaço e vermelhidão similar a urticária, porém por baixo da pele) e anafilaxia (reações alérgicas diversas).

Transtornos psiquiátricos: foram relatados casos de psicose, mania, ideias suicidas e suicídio em pacientes tratados com sibutramina. Se algum destes eventos ocorrer com o tratamento de sibutramina, o medicamento deverá ser descontinuado.

Casos de depressão foram observados em pacientes tratados com sibutramina. Se este evento ocorrer durante o tratamento com sibutramina, deve-se considerar a descontinuação do tratamento.

Sistema nervoso: convulsões e alteração transitória de memória recente.

Distúrbios oculares: turvação visual.

Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial (tipo de arritmia cardíaca).

Sistema gastrointestinal: diarreia e vômitos.

Pele e tecido subcutâneo: alopecia (redução total ou parcial de pêlos), erupções cutâneas e urticária.

Rins/Alterações urinárias: retenção urinária e nefrite intersticial aguda (redução da função renal).

Sistema reprodutor: ejaculação anormal (orgasmo), impotência, distúrbios do ciclo menstrual, metrorragia (sangramento do útero fora do ciclo menstrual normal).

Alterações laboratoriais: aumentos reversíveis das enzimas hepáticas.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A experiência de superdosagem com sibutramina é limitada. Os efeitos adversos comumente associados à superdosagem são taquicardia (aumento da frequência cardíaca), hipertensão (pressão alta), dor de cabeça e tontura.

O tratamento deve consistir no emprego de medidas gerais para o manuseio da superdosagem: monitorização respiratória (caso haja necessidade), monitorização cardíaca e dos sinais vitais, além das medidas gerais de suporte.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0371

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (27/06/2014)

