

Rio de Janeiro, 09 de setembro de 2011.

Ilmo Sr Dr. Dirceu Barbano

Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Prezado **Dr Barbano**

Os esforços da ANVISA em tornar transparente o processo de decisão sobre a permanência dos inibidores do apetite no mercado são louváveis e merecem o reconhecimento da sociedade brasileira.

Como médico expresso também o meu apoio às declarações de V.Sa. (publicadas no jornal O Estado São Paulo *on line*) sobre forma equivocada pela qual a direção do **Conselho Federal de Medicina** (CFM) tem se manifestado sobre a questão. Em matérias recentemente publicadas no periódico **Jornal Medicina** (junho/2011, pag. 9: “*CFM defende controle de venda de inibidores de apetite e promete ir à Justiça pelo direito de prescrever medicamentos*”; julho/2011, pag. 8: “*Inibidores de apetite: Conselho atento aos excessos da Anvisa*”), o CFM assume posições que tentam influenciar a decisão da agência. A regulação sanitária do mercado de medicamentos é competência exclusiva da ANVISA tal como expresso na Lei 9.782 de 26/01/1999 que criou a agência. Portanto, é dever da ANVISA e de seus diretores fazer valer o disposto na **Lei 63060/1976** (Art 16 II) segundo a qual só pode ser comercializado no país o medicamento que “...***seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe.***”. Ao CFM compete, tal como definido no seu regimento, regulamentar e fiscalizar o exercício profissional do médico, aí incluído o direito de prescrever e a observância do Código de Ética Médica. **Regular o mercado de medicamentos é atribuição legal da ANVISA e em nada conflita com o direito de prescrever.** É óbvio que o direito de prescrever só pode ser exercido em benefício do paciente e por esse motivo é enquadrado pelo Código de Ética Médica. Nada impede que o médico prescreva medicamentos que não estão no

mercado, ou prescreva medicamentos para indicações não aprovadas pela ANVISA (uso *off label*), assumindo o médico em ambos os casos, ao nível cível e penal, a responsabilidade plena pelos danos que o fármaco prescrito vier causar ao paciente. **A ameaça de entrar na Justiça contra o eventual cancelamento do registro dos inibidores do apetite é fútil e não tem qualquer amparo legal.**

Em relação à proposta da equipe técnica da ANVISA sobre a sibutramina, apresentada no dia 24 de agosto pp à CATEME, há algumas observações que se fazem necessárias.

A possibilidade de adoção de uma estratégia de minimização de riscos (i.e., manutenção no mercado com restrições) para a sibutramina havia sido anteriormente examinada tanto pela agência europeia (EMA) quanto pela americana (FDA). Essa alternativa foi também discutida no âmbito da CATEME. As análises feitas pela EMA, FDA e CATEME concluíram que não há base científica para adoção de tal estratégia no caso da sibutramina. Considerando todo o conjunto de estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre a segurança e eficácia da sibutramina, não foi possível definir uma sub-população de obesos, ou condições de uso do medicamento em que os benefícios terapêuticos fossem superiores aos riscos.

Embora a equipe técnica da ANVISA proponha agora uma estratégia de minimização de riscos, não há no relatório integrado (versão de Agosto 2011) nenhum estudo clínico, que não tivesse sido anteriormente analisado pelo FDA, EMA e CATEME, e que pudesse fundamentar essa recomendação. O que é apresentado no relatório para apoiar a manutenção da sibutramina no mercado brasileiro são as afirmações de médicos que prescrevem o medicamento nos seus consultórios. Essas alegações são repetidas inúmeras vezes, mas não são corroboradas por estudos clínicos controlados, aleatorizados e com poder estatístico adequado.

Os defensores da sibutramina afirmam que o medicamento seria seguro e eficaz para uma população de obesos saudáveis do ponto de vista cardiovascular que não foi estudada no ensaio SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial*). Em virtude da superposição da obesidade, diabetes tipo-2 e risco

cardiovascular aumentado entre os pacientes, não foi possível caracterizar, a partir da análise dos resultados do estudo SCOUT, um sub-grupo de obesos para os quais os benefícios do medicamento tivessem sido superiores aos riscos de infarto e de acidente vascular encefálico. Não há, por outro lado, nenhum estudo clínico robusto de longa duração, realizado com obesos saudáveis do ponto de vista cardiovascular, que tenha demonstrado que a sibutramina é segura para esses pacientes. Portanto, **a hipótese de que a sibutramina seria segura para uma população saudável de obesos, que não foi investigada no estudo SCOUT, nunca foi comprovada.** É importante salientar que a sibutramina tem efeitos adrenérgicos o que explicaria o fato de ter causado elevações da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca de pequena magnitude, mas mantidas ao longo de todo o tratamento no estudo SCOUT. Aumentos ainda que modestos (1 a 2 mmHg) da PA diastólica e sistólica, mantidos ao longo do tempo, são fatores de risco para eventos cardiovasculares tais como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. Em decorrência da sua ação adrenérgica, a sibutramina é fator de risco para eventos cardiovasculares independente de existir diagnóstico prévio de doença cardiovascular, ou estar o paciente sujeito a outros fatores de risco.

Se por um lado não há demonstração de que a sibutramina seja segura para uma sub-população de obesos, por outro lado, **a perda de peso alcançada com o fármaco é modesta e revertida com a interrupção do tratamento.** A afirmação (que consta em notícia publicada no site da ANVISA em 31/08/2011) de que a sibutramina teria “*comprovada eficácia*” porque causaria “*perda de 5 a 10% de peso em um período de quatro semanas em pacientes obesos*” é enganosa. A perda de peso obtida com a sibutramina ou outros anorexígenos é mais acentuada no início do tratamento, mas com a continuidade do uso do medicamento há recuperação de parte do que havia sido perdido e recuperação total com a interrupção do mesmo. A perda de peso inicial, portanto, não é um indicador válido de eficácia. Além disso, estudos de meta-análise mostram que a **perda de peso obtida com a sibutramina, em comparação com a alcançada com placebo, é de apenas 4,3%**

(Rucker et al, *Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. British Medical Journal*, 2007, 335 (7631) 1194-9). O mais importante, entretanto, é que **não há demonstração de que a perda de peso obtida com a sibutramina se traduza em prevenção e/ou atenuação da morbidade associada com a obesidade**. O estudo SCOUT mostrou que, em relação à morbidade cardiovascular, ocorreu o contrário: a sibutramina apesar de reduzir o peso aumentou o risco de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico. Há evidências de que reduções de peso corporal que são alcançadas com dieta e exercício físico, ainda que modestas, são benéficas em termos da prevenção e atenuação das doenças associadas ao excesso de peso. Entretanto, como mostrou o estudo SCOUT, isso não ocorre necessariamente quando a redução de peso é obtida com anorexígenos.

Considerando o conjunto de estudos sobre a segurança e eficácia da sibutramina não há como delimitar uma população de obesos que não esteja exposta ao risco cardiovascular, nem evidências consistentes de eficácia, se o objetivo do tratamento da obesidade não for mera redução de peso, mas a prevenção e atenuação da morbidade associada com o excesso de peso. No painel promovido pela ANVISA e ao longo dos debates que ocorreram nos últimos meses não veio à tona nenhum estudo científico, ou nova interpretação dos estudos conhecidos que justifique a manutenção da sibutramina no mercado com medidas voltadas para a minimização do risco.

Estando à disposição de VSA e da DICOL para qualquer esclarecimento necessário para subsidiar a tomada de decisão quanto a permanência da sibutramina no mercado, despeço-me

Cordialmente,

Francisco J.R. Paumgartten
Professor e pesquisador titular
Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ

c/c Dr. Antonio Ivo De Carvalho – Diretor da ENSP-FIOCRUZ
Dr. Paulo E. Gadelha Vieira - Presidente da FIOCRUZ

