

## Repórter Médico

# Sibutramina: A bula estava certa!

Estudo britânico sugere que sibutramina foi retirada prematuramente do mercado europeu

Por Dr. Marcio Correa Mancini\*



**A** sibutramina está em constante aparição na imprensa, com informações, às vezes, contraditórias. Por isso, vale discorrer sobre este fármaco, esclarecendo alguns pontos.

O risco cardiovascular (CV) da sibutramina foi avaliado pelo estudo SCOUT em pacientes com risco elevado de eventos CVs mostrando aumento da taxa de casos não fatais, o que levou à suspensão da sua comercialização na Europa, em 2010. A Agência Europeia entendeu que o “aumento do risco supera o possível benefício da medicação por meio da perda de peso”. No mesmo ano, o fabricante do medicamento referência suspendeu a comercialização globalmente (inclusive no Brasil, onde permaneceram os seus similares e genéricos).

Foi então que, em 2011, a Anvisa realizou audiências públicas com o objetivo de discutir a suspensão da sibutramina, nas quais representantes da SBEM, da ABESO e de outras organizações apresentaram argumentos em defesa da sua manutenção. Por fim, a sua comercialização não foi interrompida.

Posteriormente, limitações do estudo SCOUT foram identificadas: o aumento do risco foi apenas nos subgrupos com doença CV preexistente (que já era contraindicação em bula), indivíduos com perda de peso tiveram redução das taxas de eventos em cinco anos, e a prescrição no estudo não reflete a receita médica no “mundo real” (pois foi mantida por cinco anos sem mudança de dose ou suspensão mesmo que o paciente não perdesse peso).

Um estudo recente explorou os efeitos do medicamento no “mundo real”, avaliando através de dados de todas as prescrições de sibutramina e de orlistate (comparador) no atendimento primário do Reino Unido entre o lançamento e a suspensão da sibutramina em adultos. O objetivo foi avaliar a incidência de infarto do miocárdio (IM) ou acidente vascular cerebral (AVC) num total de 100.974 indivíduos, 23.927 expostos ao fármaco e 77.047 ao orlistate, com poder suficiente para detectar diferenças entre os grupos.

Houve 254 eventos (IM/AVC); 34 em pacientes expostos à sibutramina e 220 ao orlistate. Nos pacientes expostos à sibutramina, a taxa de ocorrências foi maior (HR 1,69, 95% IC 1,12-2,56), mas essa medida elevada ocorreu naqueles com doença CV prévia (cerca de 5% do total de pacientes) (HR 4,37, 95% IC 2,21-8,64), havendo risco baixo naqueles sem enfermidade. Não houve aumento de mortalidade. Em pacientes com doença CV prévia, o número necessário para causar dano (NNH) em 4 meses (tempo de exposição mediano para sibutramina) foi 129 indivíduos e em pacientes sem doença CV foi 4.809 pessoas.

Portanto, a sibutramina, na prática clínica de rotina, foi associada ao aumento do risco CV em pacientes com doença CV subjacente, confirmando que as contraindicações na bula eram relevantes e apropriadas. Porém, a falta de aumento do risco em pessoas sem doença CV de base e a baixa taxa absoluta global de eventos neste grupo sugerem que o medicamento poderia ter permanecido na Europa como uma opção de tratamento adequada para indivíduos obesos sem história de doença CV.

Vemos que a Anvisa tomou a decisão correta em não suspender a sua comercialização. Por outro lado, a sibutramina, inicialmente comercializada com simples retenção de receita, passou a ser vendida com a obrigatoriedade de um “termo de responsabilidade” (a meu ver desnecessário e com informações no mínimo controversas como a ‘contraindicação em diabéticos e adolescentes’, para citar apenas um exemplo), além da receita B2 com o aviso na caixa dizendo que provoca dependência (informe inverídico). Vários medicamentos podem aumentar o risco CV em cardiopatas, alguns de potencial uso crônico, como antidepressivos tricíclicos e mesmo anti-inflamatórios comuns (vendidos até mesmo sem receita) não sendo submetidos ao mesmo rigor.

Sem dúvida, é lícito haver preocupação com qualquer medicação usada a longo prazo, mas sempre com olhar desprovido de preconceitos. Esse cuidado deve se voltar também para aumentar as opções de tratamento para a perigosa epidemia da obesidade em nosso país.

## Informação e conhecimento

foto: arquivo pessoal



Iniciamos os trabalhos do segundo semestre de 2015 colhendo os bons frutos da disseminação de informações prestadas durante o XI COPEM, realizado em maio, na nossa capital. Novos paradigmas, novas descobertas e abordagens fizeram deste um encontro rico entre os mais renomados especialistas da Endocrinologia, que dispuseram de seu tempo e conhecimento para compartilhar conosco e com jovens em formação o que há de mais atual na nossa especialidade.

Também em maio, comemoramos o Dia Internacional da Tireoide, atendendo às solicitações da imprensa e divulgando as informações dos médicos da Regional São Paulo nos canais de comunicação da SBEM Nacional, cujo Departamento de Tireoide publicou vídeos com diversas explicações sobre o tema. Informação foi o grande mote para a data.

E compartilhando mais conhecimento, em *"Repórter Médico"*, trazemos um artigo assinado pelo Dr. Marcio C. Mancini, sobre sibutramina. Em *Fórum*, temos a grata satisfação de ler um caso clínico trazido pelo Dr. Mauro Scharf, caso este que está disponível na íntegra em nosso site para ser debatido no grupo Fórum dentro das nossas redes sociais.

Já em *Impressão Digital*, o endocrinologista Dr. Gil Guerra-Júnior e a geneticista Dra. Andréa Trevas Maciel-Guerra falam sobre a importância e os desafios do GIEDDS (Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo), que há quase 30 anos dá suporte aos pacientes com ambiguidade sexual e seus familiares. Em *Palavra de Especialista*, a Dra. Cristiane Kochi assina comentário sobre estudo das aplicabilidades do sequenciamento exômico. *Informe-se* traz uma indicação de leitura sobre osteoporose com comentários da Dra. Cynthia Brandão. No *Encarte* deste número, o tema central é "Puberdade precoce", com participação da Dra. Ângela Spinola e Castro, coordenadora do MaiSBEM.

E vale lembrar: está disponível em nosso site a pesquisa para que você, associado, avalie nossos canais de comunicação. Acesse [www.sbemsp.org.br/pesquisa-sobre-o-maisbem](http://www.sbemsp.org.br/pesquisa-sobre-o-maisbem) e participe.

Novas pautas e sugestões podem sempre ser enviadas para [imprensa@gengibrecomunicacao.com.br](mailto:imprensa@gengibrecomunicacao.com.br). Um abraço e boa leitura!

**Dra. Laura Ward**  
Presidente

## Fórum

### Caso clínico de diabetes – qual seria a sua conduta?

#### Os fatores relacionados na terapia do paciente diabético

Convidamos você para debater um caso clínico em nossas redes sociais apresentado pelo Dr. Mauro Scharf Pinto. Panorama: 14 anos, sexo masculino. Diagnóstico de diabetes tipo 1 aos 11 anos de idade, já na fase de puberdade, mal controlado, com variabilidade glicêmica e repetidas hipoglicemias severas. Utiliza insulina NPH 36 unidades às 7 horas da manhã, 12 Unidades às 12 horas e 10 unidades às 22 horas. Conta carboidratos para aplicação da lispro e corrige hiperglicemias com fator de sensibilidade de 25. Utilizava relação de I/CHO de 1:15 em todas as refeições, porém somente aplicava nas principais. Relato de dois episódios de convulsões durante a madrugada nos últimos 4 meses.

Conduta: (1) Substituição da insulina NPH pela insulina glargina. (2) Aplicação corrigida para 5 e 10 minutos antes das refeições. A dose prescrita da Lantus foi de 26 unidades. (3) Incremento das glicemias capilares para antes de e duas horas após as refeições, além de uma glicemia capilar às 3 horas da manhã.

Evolução: Melhora da variabilidade glicêmica com diminuição das hiperglicemias pós-prandiais e das hipoglicemias noturnas. Fator de sensibilidade alterado para 30. Diminuição da glargina para 24 unidades durante o período de monitorização de 8 pontas e correção das relações insulina/carboidrato para 1:8 no café da manhã, 1:10 no almoço e lanche da tarde, e 1:12 no jantar.

Discussão: A terapia do diabetes deve visar uma hemoglobina glicada A1C adequada para a faixa etária do paciente, mas deve também ter como objetivo a redução da variabilidade glicêmica e a diminuição do risco de hipoglicemias severas.

Neste paciente, os problemas com a variabilidade glicêmica e as hipoglicemias severas estavam relacionadas aos fatores que frequentemente nos deparamos na terapia do paciente diabético, tais como: (a) Excesso de insulina e desequilíbrio na proporção de insulina basal x insulina bolus e excesso de insulina; (b) Aplicação de insulina ultrarrápida (UR) após as refeições; (c) Uso da NPH para esquema basal bolus; (d) Automonitorização da glicemia capilar pouco frequente, e; (e) Desconhecimento do paciente do seu Fator de Sensibilidade e da sua relação Insulina/Carboidrato.

O caso completo está disponível no nosso site ([www.sbemsp.org.br](http://www.sbemsp.org.br)). Acesse o grupo [www.facebook.com/groups/ForumSBEMSP](http://www.facebook.com/groups/ForumSBEMSP) e dê seu parecer!



## SBEM - Regional SP

**Presidente:**  
Laura Sterian Ward

**Vice-Presidente:**  
Evandro de Souza Portes

**Secretário Executivo:**  
Regina Célia M. Santiago Moisés

**Secretário Executivo Adjunto:**  
Antonio Mendes Fontanelli

**Tesoureiro Geral:**  
José Augusto Sgarbi

**Tesoureiro Geral Adjunto:**  
Antonio Carlos Pires

### CONSELHO FISCAL

**Membros Efetivos:**  
Felipe Henning Gaia Duarte  
Ângela Maria Spinola e Castro  
Adriano Namó Cury

**Membros Suplentes:**  
Luciani Renata Silveira De Carvalho  
Larissa Garcia Gomes  
Marcio Faleiros Vendramini

**Contato:**  
Damaris Villela – Assistente Administrativa  
Tel.: 11 3822-1965  
Fax: 11 3826-4677  
e-mail: [sbemsp@uol.com.br](mailto:sbemsp@uol.com.br)  
[www.sbemsp.org.br](http://www.sbemsp.org.br)  
Endereço: Av. Angélica, 1757, conj. 103, Santa Cecília. CEP 01227-200 – São Paulo – SP.

## MaiSBEM

Informativo da SBEM Regional São Paulo

**Conteúdo Editorial**  
Gengibre Comunicação  
Tel.: 11 5096-0838  
[www.gengibrecomunicacao.com.br](http://www.gengibrecomunicacao.com.br)

**Jornalista responsável**  
Regiane Chiereghim  
MTB 036768

**Edição e redação**  
Luciana Tierno  
Patrícia de Andrade  
Regiane Chiereghim

**Revisão**  
Luciana Tierno  
Patrícia de Andrade  
Regiane Chiereghim

**Colaboração**  
Débora Torrente

**Diagramação**  
[www.studiovisual.com.br](http://www.studiovisual.com.br)

**Impressão**  
Off Paper Gráfica e Editora

**Periodicidade**  
Trimestral

**Tragem**  
3.200 exemplares



## Ambiguidade sexual: a necessidade do encaminhamento ágil

**E**m 1988, foi fundado o GIEDDS (Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo), Hospital das Clínicas (HC) – FCM – UNICAMP, com o objetivo de centralizar as atividades de assistência e de pesquisa nesta área em prol dos pacientes com ambiguidade sexual e seus familiares. O endocrinologista Dr. Gil Guerra-Júnior e a geneticista Dra. Andréa Trevas Maciel-Guerra, juntamente com médicos pediatras, são os fundadores deste grupo, que já comemora 27 anos de existência e mais de 1.000 casos atendidos. Ambos são editores do livro “Menino ou Menina? Os Distúrbios da Diferenciação do Sexo”.

### MaiSBEM - O que os levou a criar o GIEDDS?

**Dr. Gil e Dra. Andréa** - Os distúrbios que afetam a diferenciação do sexo podem trazer graves implicações médicas, psicológicas e sociais, seja para um recém-nascido, com ambiguidade da genitália externa, ou para um adolescente com atraso puberal ou características puberais heterossexuais. O grande desafio é chegar a um diagnóstico etiológico preciso, do qual depende a definição do sexo, os procedimentos terapêuticos subsequentes e o aconselhamento genético da família. Nos casos de ambiguidade genital, é fundamental o diagnóstico precoce, ainda no período neonatal, antes do estabelecimento da identidade sexual social e psicológica. Está clara a necessidade do envolvimento de pediatras, geneticistas, endocrinologistas, cirurgiões, ginecologistas, radiologistas, anatomopatologistas, médicos legistas, psicólogos ou psiquiatras, e assistentes sociais para alcançar esse objetivo. A atuação desses profissionais, de forma integrada, permite maior rapidez no diagnóstico e a uniformização das informações que são transmitidas à família, e, conseqüentemente, uma maior confiança dos familiares na equipe médica como um todo. Acreditamos que este suporte contínuo faz a diferença nos resultados alcançados pelo GIEDDS, com boa adaptação psicológica dos pacientes ao sexo social definido.

### MaiSBEM - O que mudou desde a criação do GIEDDS?

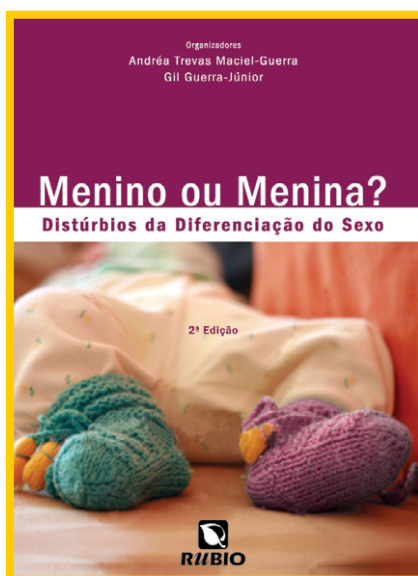
**Dr. Gil e Dra. Andréa** - Na área assistencial, o aumento significativo dos encaminhamentos de casos. Na área de tratamento, a formação de uma equipe de cirurgia especializada e com técnicas de correção da genitália externa com melhores resultados. Em recursos humanos, o aumento significativo de residentes e pós-graduandos interessados na área. Na pesquisa, o desenvolvimento e aplicação de novas técnicas moleculares para diagnóstico.

### MaiSBEM - Quais resultados merecem destaque?

**Dr. Gil e Dra. Andréa** - Os objetivos iniciais do GIEDDS foram os de agilizar o atendimento de pacientes com distúrbios da diferenciação do sexo (especialmente as ambiguidades genitais); padronizar condutas gerais e específicas para as diversas patologias da área; dar orientação médica e psicológica, bem como assessoria médico-legal, aos pacientes e respectivas famílias; oferecer treinamento profissionalizante aos residentes, estagiários e pós-graduandos; criar e manter arquivo nosológico e de atualização científica; desenvolver pesquisas na área, e; aprimorar os cursos de graduação e residência médica nas diversas áreas, bem como organizar cursos de pós-graduação e extensão universitária. Acreditamos que todos estes objetivos têm sido cumpridos com êxito.

### MaiSBEM - O que ainda falta fazer?

**Dr. Gil e Dra. Andréa** - Os principais desafios a serem enfrentados ainda são relacionados: (1) ao encaminhamento precoce, com necessidade constante de formação dos pediatras, em especial dos neonatologistas, na avaliação adequada do recém-nascido e na identificação da ambiguidade genital. (2) ao financiamento da investigação destes casos, em geral com alguns exames hormonais e testes funcionais sofisticados, além de estudos citogenéticos e moleculares, nem sempre cobertos pelo atendimento SUS. O GIEDDS vem sempre mantendo a investigação destes casos em nível internacional graças aos inúmeros projetos de pesquisa financiados, especialmente pela FAPESP e pelo CNPq. Recentemente, com a Portaria nº 981 de 21/5/2014 que “Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e institui incentivos financeiros de custeio” e com o apoio da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo com o Programa de Apoio e Assistência à Pessoa com Doença Rara (Rede DORA), acreditamos que passaremos a ter um financiamento do SUS mais adequado a estes pacientes e familiares. O esforço destes 27 anos vem, finalmente, surtindo ecos no SUS.





## Pesquisas no diagnóstico molecular da baixa estatura

As aplicabilidades do sequenciamento exômico

**H**ouve grande evolução das técnicas moleculares nas últimas décadas. Em recente artigo de revisão, Christiaan de Bruin e Andrew Dauber descreveram sobre as aplicabilidades do sequenciamento exômico na Endocrinologia (*Insights from exome sequencing for endocrine disorders, Nat. Rev. Endocrinol.* 11, (455-464, 2015). Ocorreu avanço importante nos últimos 5 anos dado pelo sequenciamento exômico completo (*whole exome sequencing – WES*). O WES é uma forma altamente efetiva de análise genética, onde mais de 90% da região codificadora do DNA do indivíduo é sequenciada.

O exoma representa cerca de 1% do genoma inteiro e, portanto, permite uma abordagem de melhor custo-efetividade para identificação de mutações do que o sequenciamento do genoma inteiro, que atualmente custa cerca de seis vezes mais do que o WES.

Os autores comentam que o WES pode ter três aplicações: na identificação de genes associados a doenças raras monogênicas, no estudo de grandes coortes populacionais para identificar variantes genéticas mais recorrentes e de baixo risco que contribuem para doenças poligênicas comuns, como diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemias e, por último, o sequenciamento exômico tem permitido identificar mutações somáticas e germinativas associadas às neoplasias endócrinas.

No artigo, os autores revisam os principais estudos nas diversas áreas da Endocrinologia, como eixo gonadotrófico, adrenal, dislipidemia, diabetes tipo 2, entre outros. Na área do crescimento, estudos populacionais descreveram a existência de mais de 400 loci genômicos associados à estatura, o que ressalta a importância de múltiplas vias relacionadas ao crescimento.

No entanto, essas variantes genéticas comuns não explicam todas as causas de redução da estatura.

A identificação pelo WES de famílias com um ou mais indivíduos com baixa estatura grave de causa desconhecida pode permitir o estudo de novos mecanismos envolvidos na etiologia de um grupo muito heterogêneo de pacientes com baixa estatura idiopática (BEI). Os autores citam o exemplo da avaliação por WES de múltiplos membros de três famílias afetadas com BEI e avanço de idade óssea que identificou novas mutações em heterozigose do gene ACAN, que codifica a proteína agregan, proteoglicano chave na matriz extracelular da placa de crescimento e que está envolvida no crescimento linear esquelético.

Os autores concluem que o WES tem permitido a identificação de novos genes e novos mecanismos de várias doenças e que essa técnica deve continuar a expandir na Endocrinologia, porém, devemos manter o foco em pacientes com doenças raras de etiologia ainda desconhecida.

\* Dra. Cristiane Kochi é membro da SBEM-SP, Profª. Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Endocrinopediatra da Santa Casa de São Paulo e presidente do Depto. de Endócrino Pediatria da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

## Informe-se

### Osteoporose

**D**ra. Cynthia Brandão indica o estudo *Comparative Effects of Teriparatide, Denosumab, and Combination Therapy on Peripheral Compartmental Bone Density, Microarchitecture, and Estimated Strength: the DATA-HRpQCT Study* - Publicação: Tsai JN et al. J Bone Miner Res 2015, vol 30(1): 39-45.

“O estudo DATA avaliou o tratamento combinado de PTH e denosumab *versus* a monoterapia em mulheres menopausadas com elevado risco de fratura, e observou-se maior ganho de BMD no grupo combinado após 12 meses de seguimento. Nesta

publicação, os mesmos autores demonstram as alterações na microarquitetura, avaliada por HR-pQCT (*high resolution peripheral quantitative computed tomography*). Os resultados sugerem que o tratamento combinado melhora parâmetros de qualidade óssea, avaliados em tíbia e rádio, além da resistência à fratura, mais que qualquer droga isolada. Embora estes dados sejam muito interessantes, não há estudos sobre redução de fraturas, fato que, associado ao aumento de custos e de efeitos colaterais, reduz a indicação do tratamento combinado, no momento, a casos especiais.”



## AGENDA

Confira os principais eventos do setor

### Agosto

#### IV Curso de Atualização em Diabetes Mellitus e II Simpósio Internacional em Diabetes Mellitus

Data: 28 e 29 de agosto  
Local: Hotel Pullman Ibirapuera  
Informações e inscrições: (11) 5033-9805/9715  
especializacao@grupofleury.com.br

### Setembro

#### SBEM no Sábado - Aspectos psiquiátricos e neurológicos no manejo da obesidade

Data: 26 de setembro  
Local: AMB (Associação Médica Brasileira)  
Rua São Carlos do Pinhal, 324 – Bela Vista  
São Paulo/SP  
Informações: (11) 3822-1965  
contato@sbemsp.org.br



Acompanhe as novidades trazidas no CBAEM 2015 – Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabolgia em nossas Redes Sociais e no site da SBEM-SP [www.sbemsp.org.br](http://www.sbemsp.org.br)

Prezado associado: queremos saber quais são suas pesquisas recentes, novas alternativas de tratamento da sua especialidade e atuais pautas científicas. Se você tem algum estudo em desenvolvimento, recém-lançado ou queira comentar algum artigo científico, envie seus contatos para [imprensa@gengibrecomunicacao.com.br](mailto:imprensa@gengibrecomunicacao.com.br).

### Redes Sociais

@SBEMSP

Sbem-São-Paulo

[www.sbemsp.org.br](http://www.sbemsp.org.br)