

Sibutramina para o tratamento dos pacientes com obesidade

Nº 522
Março/2020



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Sibutramina para o tratamento dos pacientes com obesidade

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –
CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

Haliton Alves de Oliveira Junior – Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Mariana Michel Barbosa – Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Jessica Yumi Matuoka – Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Sabrina Hoffmann Vilvert – Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Thais Conceição Borges (MHT) – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão Técnica

Clementina Corah Lucas Prado

Edison Vieira de Melo Junior

Supervisão

Vania Cristina Canuto



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.....	25
Figura 2. Gráfico do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os ensaios clínicos randomizados incluídos individualmente ou a partir da revisão sistemática de Rucker et al.	44
Figura 3. Sumário do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item do risco de viés para cada ensaio clínico randomizado incluído individualmente ou a partir da revisão sistemática de Rucker et al. 2007 (13).	44
Figura 4. Meta-análise comparativa entre sibutramina e placebo na redução do peso corporal.....	47
Figura 5. Funnel plot referente aos 11 estudos incluídos na meta-análise.	48
Figura 6. Gráfico da meta-análise de proporção do grupo intervenção para o desfecho de perda de peso significativa (> 10% do peso corpóreo).....	49
Figura 7. Gráfico da meta-análise de proporção do grupo controle para o desfecho de perda de peso significativa (>10% do peso corpóreo).....	50
Figura 8. Árvore de decisão da avaliação econômica da sibutramina para pacientes obesos.	51
Figura 9. Avaliação de custo-efetividade da sibutramina para pacientes obesos.	52
Figura 10. Procedimentos de redução de estômago aferidos e projetados.	58
Figura 11. Estratégia de busca e fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo demandante	65
Figura 12. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, Risk of Bias 1.0	76
Figura 13. Gráfico de Kaplan-Meier demonstrando persistência a longo prazo com orlistate e sibutramina.	93
Figura 14. Árvore de decisão comparando o tratamento da obesidade com sibutramina e o tratamento não farmacológico.....	97
Figura 15. Gráfico de custo-efetividade, segundo o limiar de disposição a pagar	100
Figura 16. Gráfico de Tornado da influência dos parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade sobre os resultados.....	101
Figura 17. Nuvem de palavras sobre os principais temas apresentados aa CP 80/2019	124
Figura 18. Forest plot contendo o estudo SCOUT (Ccaterson).....	134
Figura 19. Forest plot atualizado sem o estudo SCOUT (Caterson).....	134

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Valor unitário da sibutramina 10 mg e 15 mg de acordo com as bases painel de preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).	22
Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em bases de dados.....	23
Quadro 3. Pergunta de pesquisa estruturada (PICO).	26
Quadro 4. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta de AMSTAR2.	43
Quadro 5. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa.....	44
Quadro 6. Custo da sibutramina para o tratamento de pacientes com obesidade.....	51
Quadro 7. Custo-efetividade da sibutramina em comparação com o cuidado convencional, em horizonte temporal de 12 meses (1 ano).	52
Quadro 8. Cálculo do número de pacientes com obesidade ao longo dos anos.....	53
Quadro 9. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 1 (todos os pacientes usando a posologia de 10 mg/dia).	53



Quadro 10. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 2 (50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg).	54
Quadro 11. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 3 (todos os pacientes usando a posologia de 15 mg/dia).	54
Quadro 12. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 4 (50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg com população sem doença cardiovascular excluindo hipertensão).....	55
Quadro 13. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 5 (50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg com população sem diabetes e hipertensão).....	55
Quadro 14. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 6 (50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg com população sem hipertensão descontrolada).....	55
Quadro 15. Custo da sibutramina para o tratamento de pacientes com obesidade.	56
Quadro 16. Cálculo do número de pacientes com obesidade ao longo dos anos.....	57
Quadro 17. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina nos Cenário 7, 8, 9, 10, 11 e 12 (reprodução dos Cenários 1 a 6 com novos preços e população).	57
Quadro 18. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina nos Cenário 13.	59
Quadro 19. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina nos Cenário 14.	59
Quadro 20. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina nos Cenário 15.	60
Quadro 21. Pergunta estruturada (PICOS) e elaborada pelo demandante	64
Quadro 22. Pergunta estruturada (PICOS) elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec	66
Quadro 23. Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela SE da Conitec	68
Quadro 24. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos no Relatório, segundo Escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte	79
Quadro 25. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	95
Quadro 26. Impacto orçamentário em cinco anos da incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 18%.....	105
Quadro 27. Impacto orçamentário em cinco anos da incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 46%.....	106
Quadro 28. Impacto orçamentário em cinco anos da incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 52%.....	106
Quadro 29. Impacto orçamentário em cinco anos considerando diferentes taxas de difusão e o menor e o maior valor de efetividade.....	106
Quadro 30. Impacto orçamentário em cinco anos e número de casos evitáveis de DM2 com a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 18%	107
Quadro 31. Impacto orçamentário em cinco anos e número de casos evitáveis de DM2 com a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 46%	108
Quadro 32. Impacto orçamentário em cinco anos e número de casos evitáveis de DM2 com a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 52,1%	108
Quadro 33. Medicamentos potenciais para o tratamento da obesidade em pacientes com IMC \geq 30 Kg/m ² com ou sem comorbidades	113
Quadro 34. Sumarização das ideias centrais e respostas	140



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Motivos das exclusões dos ECR para inclusão na meta-análise.....	45
Tabela 2. Tabela evidence to decision (EtD) para julgamento sobre a incorporação da sibutramina.....	60
Tabela 3. Contribuições de experiência e opinião da consulta pública nº [80/2019] de acordo com a origem	118
Tabela 4. Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da consulta pública nº [80/2019] – formulário de experiência e opinião.....	118
Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº [80/2019] de acordo com a origem	119
Tabela 6. Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da consulta pública nº [80/2019]	119



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	4
LISTA DE QUADROS.....	4
LISTA DE TABELAS.....	6
SUMÁRIO.....	7
1. CONTEXTO.....	9
2. APRESENTAÇÃO.....	11
3. RESUMO EXECUTIVO.....	12
4. RELATÓRIO DA SIBUTRAMINA PARA PACIENTES COM OBESIDADE.....	16
4.1. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	16
4.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	16
4.1.2. TRATAMENTO RECOMENDADO.....	16
4.2. A TECNOLOGIA.....	17
4.2.1. DESCRIÇÃO.....	17
4.2.2. FICHA TÉCNICA.....	17
4.2.3. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....	22
4.3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	22
4.3.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	22
4.3.1.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	23
4.3.1.2. ELEGIBILIDADE.....	23
4.3.1.3. PERGUNTA.....	26
4.3.1.4. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	26
4.3.1.5. RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	32
4.3.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	43
4.3.2.1. QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	43
4.3.2.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	45
4.3.3. META-ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	45
4.3.3.1. DESFECHO DE PERDA DE PESO CONTÍNUO.....	45
4.3.3.2. DESFECHO DE PERDA DE PESO CLINICAMENTE SIGNIFICANTE (> 10%).....	48
4.4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	50
4.5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	52
4.5.1. LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	56
4.5.2. AVALIAÇÕES ADICIONAIS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	56
4.6. DA EVIDÊNCIA À DECISÃO.....	60



5	ANÁLISE CRÍTICA DO DOSSIÊ TÉCNICO APRESENTADO PELA ABESO	64
5.1.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	64
5.1.1.	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	64
5.1.1.1.	EVIDÊNCIAS COMPLEMENTARES INFORMADAS PELO DEMANDANTE.....	66
5.1.2.	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	66
5.1.2.1.	ELEGIBILIDADE.....	66
5.1.3.	EVIDÊNCIA CONSIDERADA POR AMBAS AS BUSCAS	67
5.1.4.	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE.....	70
5.1.4.1.	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.....	70
5.1.4.2.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	75
5.1.5.	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	76
5.1.5.1.	ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	76
5.1.5.2.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	78
5.1.6.	AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.....	80
5.1.6.1.	RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	80
5.1.6.2.	LIMITAÇÕES	90
5.1.6.3.	RESULTADOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA.....	90
5.1.6.4.	LIMITAÇÕES	93
5.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	94
5.2.1	LIMITAÇÕES	101
5.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	104
5.3.1	LIMITAÇÕES	108
6	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	111
7	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	112
8	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	114
9	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	116
10	CONSULTA PÚBLICA.....	117
10.1.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	117
10.2.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO CIENTÍFICAS	119
10.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	120
10.4.	SUMARIZAÇÃO E RESPOSTAS.....	139
11	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	142
12	DECISÃO.....	142
	REFERÊNCIAS.....	143
	APÊNDICES.....	152



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto Federal nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

O presente relatório trata de dois processos de incorporação: um estudo completo originário da elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de sobrepeso e obesidade e outro processo referente a análise crítica do dossiê apresentado pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) junto à Conitec, em maio de 2019. Os dossiês, por se tratarem da mesma tecnologia e para a mesma indicação, foram tratados como uma única demanda em termos de apresentação do relatório. A primeira parte consiste no parecer técnico-científico, contendo avaliação econômica e impacto orçamentário, produzido pelo grupo elaborador do PCDT e a segunda parte a análise crítica dos estudos de eficácia e segurança, de custo-efetividade e de impacto orçamentário da sibutramina para o tratamento da obesidade submetidos pela Abeso, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia - Cloridrato de sibutramina monoidratado

Indicação - 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.

Demandante - Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) e Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso)

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?

Evidências científicas – No relatório elaborado pela SCTIE/MS foram incluídos 14 estudos, sendo três revisões sistemáticas, dez ensaios clínicos randomizados e uma coorte. As três revisões sistemáticas foram avaliadas como alto risco de viés. Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta do risco de viés da Cochrane, sendo a maioria classificados como alto risco ou risco incerto, enquanto a coorte teve baixo risco, de acordo com as respectivas ferramentas de avaliação. Na análise crítica do Dossiê Técnico elaborado pela Abeso foram incluídas 14 publicações, sendo dez ensaios clínicos randomizados e três estudos de coorte. De toda a evidência apresentada por ambos os demandantes, a sibutramina se mostrou eficaz na redução do peso com significância clínica, do índice de massa corporal e da circunferência abdominal, principalmente frente ao placebo e a curto e médio prazo. A longo prazo, há evidências que apontam para um ganho de peso e uma baixa persistência. Na maioria dos estudos, a sibutramina foi utilizada concomitantemente à recomendação de mudança de hábitos alimentares e comportamentais. Os principais eventos adversos relacionados com o uso da sibutramina foram boca seca, constipação e insônia. Aumento da pressão arterial e de batimentos cardíacos também foram relatados, mas em um quantitativo menor. Tanto os ensaios clínicos randomizados quanto os estudos de coorte incluídos na análise crítica apresentaram alto risco ou risco incerto de viés.

Avaliação econômica - No relatório elaborado pela SCTIE/MS, a ACE foi construída utilizando dados do SIGTAP referentes aos custos estimados com tratamento convencional oferecido aos pacientes adultos obesos. O custo anual da sibutramina por paciente foi calculado considerando a média do custo dos tratamentos nas diferentes posologias, totalizando um custo médio anual de R\$ 532,10. Não foram encontrados no SIGTAP procedimentos relacionados ao tratamento convencional, dieta e exercício físico, assim, estes custos foram considerados como nulos. O desfecho de efetividade considerado na avaliação foi a proporção de pacientes que alcançou a perda de pelo menos 10% do



peso corpóreo (perda de peso clinicamente significativa), obtida por meio da meta-análise de proporção dos estudos incluídos na revisão de Rucker et al., 2007 e no estudo de Halpern et al., 2002. Assim, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ R\$ 3.130,00 para que um paciente alcance uma redução de pelo menos 10% no peso corpóreo, em relação ao tratamento convencional. No Dossiê Técnico elaborado pela Abeso, a razão de custo-efetividade incremental se mostrou favorável ao uso da sibutramina frente ao tratamento não farmacológico disponível no SUS (uma economia de R\$ 602,35). Após a análise de sensibilidade, o tratamento da obesidade com sibutramina durante 12 meses permaneceu sendo uma estratégia dominante em 44,97% das simulações (menor custo e maior efetividade). Porém, no Dossiê Técnico, as incertezas e as limitações nos parâmetros e premissas adotados nestas avaliações, somados a impossibilidade de conferência e a reprodução dos cálculos utilizados, podem estar sub ou superestimando a estimativa obtida.

Avaliação de impacto orçamentário – No relatório elaborado pela SCTIE/MS, para estimar o custo do tratamento foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA, cápsulas de 10 e 15 mg. Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento. Como não foram encontrados dados na literatura sobre a porcentagem de indivíduos que utilizam a posologia de 10 e 15 mg por dia, optou-se por fazer seis cenários, um no qual todos os indivíduos utilizavam a posologia de 10 mg por dia, outro em que todos os participantes utilizavam 15 mg/dia e mais um em que metade dos participantes utilizava a posologia de 10 mg. Finalmente, outros três, nos quais cada um excluía algum tipo de população com contraindicação (pacientes com doenças cardiovasculares, com diabetes e hipertensão arterial e com hipertensão descontrolada). A análise foi realizada para um horizonte temporal de cinco anos, assumindo-se um *market share* inicial de 30% para a sibutramina, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 50% no quinto ano. Com isso, nestes seis cenários, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da sibutramina estaria entre R\$ 3,3 a R\$ 4,3 bilhões no primeiro ano de incorporação e de R\$ 22,7 a R\$ 29,6 bilhões em cinco anos de incorporação. Após a utilização do menor preço de compra pública praticado em um período de seis meses no ano corrente, de dados mais recentes da população elegível e mantendo as demais premissas dos cenários anteriores, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da sibutramina estaria entre R\$ 1,4 a R\$ 1,7 bilhões no primeiro ano de incorporação e de R\$ 9,3 a R\$ 11,8 bilhões em cinco anos. Outros três cenários propostos, mantendo o preço e a população total atualizada, excluindo os pacientes que realizaram cirurgias de redução de estômago, pacientes sem perda de peso significativa, taxa de persistência e difusão de mercado de 100%, além de considerar somente pacientes sem doenças



cardiovasculares (exceto hipertensão) ou pacientes sem diabetes e hipertensão arterial ou pacientes sem hipertensão arterial descontrolada, os valores foram: R\$ 6,4, R\$ 5,6 e R\$ 5,8 bilhões, respectivamente. No Dossiê Técnico elaborado pela Abeso, o impacto orçamentário em cinco anos variou de R\$ 542,3 a R\$ 902,5 milhões, considerando diferentes valores de efetividade. Variando a taxa de difusão e o maior e o menor valor de efetividade, os valores podem chegar a R\$ 1,8 bilhões. Considerando os valores de eficácia da sibutramina, a redução na incidência dos casos de diabetes e descontando o valor da sibutramina, o impacto orçamentário variou de uma economia de R\$ 769,5 milhões a R\$ 2,9 bilhões. Contudo, no Dossiê Técnico da Abeso, as incertezas e as limitações nos parâmetros e premissas adotados na avaliação de impacto orçamentário, somados à impossibilidade de conferência e reprodução de alguns cálculos utilizados em sua elaboração, também podem estar sub ou superestimando a estimativa obtida, comprometendo a compreensão das consequências financeiras oriundas de uma provável incorporação da sibutramina no SUS.

Experiência internacional - NICE, do Reino Unido, PBAC, da Austrália, e PHARMAC, da Nova Zelândia, não recomendam o uso da sibutramina aos pacientes com obesidade. A PBAC ponderou sobre o alto potencial de uso da sibutramina fora da indicação proposta e a PHARMAC que o tratamento da obesidade deve ter como alvo todos os seus fatores causais, incluindo mudanças no estilo de vida e nas atitudes da comunidade. Assim como no Reino Unido, a comercialização da sibutramina na Nova Zelândia foi desautorizada, devido aos seus efeitos modestos e aos seus riscos preocupantes.

Considerações gerais - As evidências disponíveis sugerem que o tratamento com sibutramina para a redução do peso representa ganhos clinicamente relevantes para pacientes com obesidade. No entanto, fatores como a baixa qualidade metodológica dos estudos, a tendência de reganho de peso ao longo do tempo e de publicação de resultados positivos, um número considerável de eventos adversos e a persistência de uso que ainda gera dúvidas, agregam incertezas quanto ao benefício atribuído à sibutramina. Embora disponível no Brasil, a sibutramina não possui mais autorização para comercialização em muitos países.

Consulta pública - Foram recebidas 1421 contribuições, sendo 38 técnico-científicas e 1383 contribuições de experiência e opinião. A maioria discordou totalmente com a recomendação da Conitec, sendo os principais argumentos a eficácia e a segurança da sibutramina, a condição incapacitante da obesidade e que agrega riscos para outras comorbidades e a ausência de alternativas no SUS para o tratamento farmacológico destes pacientes. A Abeso e a Sociedade



Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) participaram da consulta pública e as suas considerações foram devidamente apreciadas e comentadas.

Recomendação final - Os membros da Conitec presentes na 86ª reunião ordinária, deliberaram por recomendar a não incorporação da sibutramina para o tratamento dos pacientes com obesidade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 513/2020.

Decisão - não incorporar a sibutramina para o tratamento dos pacientes com obesidade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme a Portaria nº 15, publicada no Diário Oficial da União nº 78, seção 1, página 221, em 24 de abril de 2020.



4. RELATÓRIO DA SIBUTRAMINA PARA PACIENTES COM OBESIDADE

4.1. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

A obesidade e as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) relacionadas à obesidade são epidêmicas no mundo (1, 2). Esta doença é determinada pelo índice de massa corporal e quando tem valores entre 25 e 29,9 Kg/m² indica sobrepeso e acima de 30kg/m² obesidade. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde destaca que o número de obesos no mundo quase triplicou desde 1975. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos apresentavam excesso de peso. Destes, mais de 650 milhões eram obesos (3).

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (2013) apontou que 56,9% da população adulta apresentava excesso de peso, sendo 20,8% obesidade (4). Dados do histórico do VIGITEL (Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico) mostraram que a obesidade cresceu 60% em dez anos - de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016 (5). Estes dados apontam que a obesidade é um grave problema de saúde pública que requer intervenções sanitárias mais eficientes (6).

O incremento constante deste agravo à saúde traz consigo o aumento dos gastos federais com doenças crônicas no SUS, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, dentre outras comorbidades. Dados do Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento do Ministério da Saúde, apontaram que a participação dos gastos federais com doenças crônicas no âmbito do SUS variaram de 20,5 bilhões de reais (53%), em 2008, a aproximadamente 27,9 bilhões em 2011 (58%), com um valor acumulado de 99,9 bilhões de reais no período (7).

Em abril de 2016 a Assembleia Geral das Nações Unidas proclamou a Década de Ação das Nações Unidas pela Nutrição (2016 – 2025) (8) e o governo brasileiro assumiu formalmente 38 compromissos, dentre eles: deter o crescimento da obesidade na população adulta por meio de políticas de saúde e segurança alimentar e nutricional.

4.1.2. TRATAMENTO RECOMENDADO

Até o presente momento, não existe no Brasil Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento do sobrepeso e obesidade. Contudo, sabe-se que o tratamento do sobrepeso e obesidade é baseado na combinação de intervenções medicamentosas, físicas, nutricionais e psicológicas. O tratamento não medicamentoso inclui educação do paciente e de sua



família, exercícios físicos, dieta, apoio psicossocial e cirurgia bariátrica. Atualmente, não existe nenhum medicamento para redução de peso incorporado no SUS (9).

4.2. A TECNOLOGIA

4.2.1. DESCRIÇÃO

A sibutramina é um inibidor de recaptção de noradrenalina e serotonina, que foi aprovada para gestão do peso em pacientes que são incapazes de perder peso por meio de dieta e exercício sozinhos, atuando na indução da saciedade (resultando em redução da ingestão de alimentos) e com um aumento no gasto de energia (10). É uma amina terciária inicialmente desenvolvida como uma medicação antidepressiva, no entanto, estudos subsequentes mostraram efeitos significativos da droga na perda de peso devido a seus efeitos sacietógenos e calorigênicos (11).

4.2.2. FICHA TÉCNICA

Tipo: medicamento

Princípio ativo: cloridrato de sibutramina monoidratado

Nome comercial de referência: Biomag®

Fabricante: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Indicação aprovada em bula pela Anvisa: 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(12).

Posologia: a dose inicial recomendada é de uma 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 quatro 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 à terapia de perda de peso após quatro 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. Doses acima de 15 mg ao dia não são recomendadas. A sibutramina deve ser somente administrada por período de até dois anos. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não atingirem a perda de peso adequada, por exemplo, aqueles cuja perda de peso se estabiliza em menos de 5% do peso inicial ou cuja perda



de peso após três meses do início da terapia for menor 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 (12).

Patente: não há (existe genérico) - US5436272;

Contraindicações: extraídas da bula (12):

- Pacientes com histórico de diabetes mellitus tipo 2 com pelo menos um 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);
- 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 (IMAO). É recomendado um intervalo de pelo menos duas semanas após a interrupção dos IMAO antes de iniciar o tratamento com sibutramina (ver “Interações Medicamentosas”);
- Pacientes com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m².

Precauções e advertências: extraídas da bula (12):

- 1) 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 três meses de tratamento, a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser verificadas a cada duas semanas. Entre quatro e seis meses, estes parâmetros devem ser verificados uma vez por mês e em seguida, periodicamente, a intervalos máximos de três meses. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que tenham um aumento, após duas medições consecutivas, da frequência cardíaca de repouso de ≥ 10 batimentos por minuto



(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.

- 2) Glaucoma: a sibutramina deve ser utilizada com cautela por pacientes com glaucoma.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Epilepsia: a sibutramina deve ser utilizada com cautela por pacientes com epilepsia.
- 6) Disfunção Renal: a sibutramina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes com insuficiência renal em estágio avançado e que realizam diálise.
- 7) Disfunção Hepática: 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.
- 8) 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 naqueles que tomam concomitantemente medicamentos conhecidos por afetar a hemostasia e a função plaquetária.
- 9) 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.



- 10) Outras: causas orgânicas de obesidade (como por exemplo, hipotireoidismo não tratado) devem ser excluídas antes da prescrição de sibutramina.
- 11) 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:

- 1) 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.
- 2) 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, a sibutramina é contraindicada em pacientes com idade superior a 65 anos.
- 3) 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 (Clearance de creatinina - $CL_{Cr} \geq 80$ mL/min). A ASC dos metabólitos inativos M_5 e M_6 aumentou duas a três vezes na presença de disfunção moderada (30 mL/min $\leq CL_{Cr} \leq 60$ mL/min), oito a onze vezes em pacientes com disfunção grave ($CL_{Cr} \leq 30$ 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.
- 4) 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.

- 5) Uso em Crianças: a sibutramina não deve ser usada em crianças e adolescentes.
- 6) 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 sibutramina durante a gestação não é recomendado. Mulheres com potencial para engravidar devem empregar medidas de contracepção adequadas durante o tratamento com sibutramina. As pacientes devem ser advertidas a notificar o médico se engravidarem ou se pretenderem engravidar durante o tratamento. Categoria de risco na gravidez: C.
- 7) Período de Amamentação: não é conhecido se a sibutramina ou seus metabólitos são excretados no leite materno, portanto, seu emprego durante a lactação não é recomendado. A paciente deverá notificar seu médico se estiver amamentando.
- 8) Este medicamento pode causar *doping*.

Eventos adversos (12):

Reações Durante Estudos Clínicos

- 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

Foi observado aumento médio da pressão arterial sistólica e diastólica de repouso na variação entre 2 a 3 mmHg e aumento médio na frequência cardíaca de três a sete 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 quatro a doze semanas). A terapia deve ser descontinuada nestes casos.

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

Os eventos adversos clinicamente relevantes observados nos estudos clínicos 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.

4.2.3. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Quadro 1. Valor unitário da sibutramina 10 mg e 15 mg de acordo com as bases painel de preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Apresentação	Preço unitário na base SIASG (compras públicas) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Cápsula de 10 mg	R\$ 1,4054	R\$ 1,2218
Cápsula de 15 mg	R\$ 2,0500	R\$ 2,7421

*Média ponderada obtida na Base SIASG, para compras públicas administrativas, no período entre 01/04/2018 a 01/04/2019. ** média dos PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 12/03/2019.

4.3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

4.3.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA

Foi construída uma estratégia de busca para avaliar a eficácia e a segurança da sibutramina na perda de peso. Abaixo são detalhadas a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade. O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse



baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Estudos observacionais de coorte foram avaliados pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*; ensaios clínicos randomizados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB* e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2*.

4.3.1.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em bases de dados

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed: Data do acesso: 29/10/2018	((("Obesity"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh] OR obesity OR overweight)) AND ("sibutramine" [Supplementary Concept] OR sibutramine)) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	728
EMBASE Data do acesso: 02/10/2018	('obesity'/exp OR 'obesity' OR 'obese' OR 'overweight'/exp OR 'overweight') AND [embase]/lim AND ('sibutramine' OR 'sibutramine'/exp) AND [embase]/lim AND 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doub)* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti	1.211

4.3.1.2. ELEGIBILIDADE

A busca pelas evidências resultou em 1.939 referências (728 no MEDLINE e 1.211 no EMBASE). Destas, 341 foram excluídas por estarem duplicadas. Mil quinhentos e noventa e oito referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais, 60 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Dessas 60 referências, 40 foram lidas na íntegra.

Como critério de inclusão, foram priorizados estudos do tipo revisões sistemáticas (RS) de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) com meta-análises de comparações diretas ou indiretas e ensaios clínicos randomizados que incluíssem acima de 50 participantes no geral e que avaliassem a sibutramina separadamente. Foram considerados como desfechos primários de eficácia a redução do peso, redução do Índice de Massa Corporal (IMC) e redução da circunferência abdominal. Já para os desfechos de segurança foram extraídos os principais eventos adversos relatados nos estudos,



quando havia. A busca dos estudos elegíveis não foi restrita em relação aos comparadores, no entanto, nos estudos selecionados, a sibutramina foi comparada a placebo ou a orlistate.

Na etapa por leitura completa, 26 estudos foram excluídos: 1) 18 ECR: 1.1) dois estavam contemplados na RS de Rucker et al., 2007 (13) (**Hauner et al., 2004 (14)** e **McMahon, 2000 (15)**); 1.2) 10 estavam contemplados na RS de Arterburn et al., 2004 (16) (**Cuellar et al., 2000 (17)**, **Fanghanel et al., 2000 (18)**, **Faria et al., 2002 (19)**, **Finer et al., 2000 (20)**, **Fujioka et al., 2000 (21)**, **Hazenberg et al., 2000 (22)**, **James et al., 2000 (23)**,¹, **Serrano-Rios et al., 2002 (24)**, **Smith et al., 2001 (25)**, **Sramek et al., 2002 (26)**); 1.3) um estava presente em ambas RS de Rucker et al., 2007 (13) e de Arterburn et al., 2004 (16) (**Apfelbaum et al., 1999 (27)**); 1.4) um por não descrever o número de participantes avaliados (**Bray et al., 1996 (28)**); 1.5) um por avaliar somente 20 pacientes (**Milano et al., 2005 (29)**); 1.6) um por não preencher o critério de inclusão de IMC igual ou superior a 30kg/m² (**Wilfley et al., 2008 (30)**) e 1.7) um por não descrever os resultados de redução de peso (contato com autor sem sucesso) (**James, et al., 2010 (23)**) e 1.8) um por fazer a comparação com medicamento diferente de placebo ou orlistat (**Hanotin, et al., 1998**) (25); 2) uma meta-análise na qual os estudos incluídos estavam contemplados nas RS de Arterburn et al., 2004 (17), na RS de Rucker et al., 2007 (13) e na RS de Gray et al., 2012 (40) (**Kim et al., 2003 (31)**); 3) 3) três RS, pois não apresentavam o braço comparador (**Dedov et al., 2018 (32)**, **Gaciong et al., 2005 (33)** e **Stimac et al., 2004 (34)**); 4) uma RS, pois não descrevia a população avaliada no estudo (**Neovius et al., 2008 (35)**); 5) duas RS por serem mais antigas que as versões mais recentes incluídas (**Padwal et al., 2003 (16)** e **Norris et al., 2004 (27)**) e 6) uma RS que não apresentava meta-análise (**Gonzalez et al., 2010**) (18) (Apêndice 1).

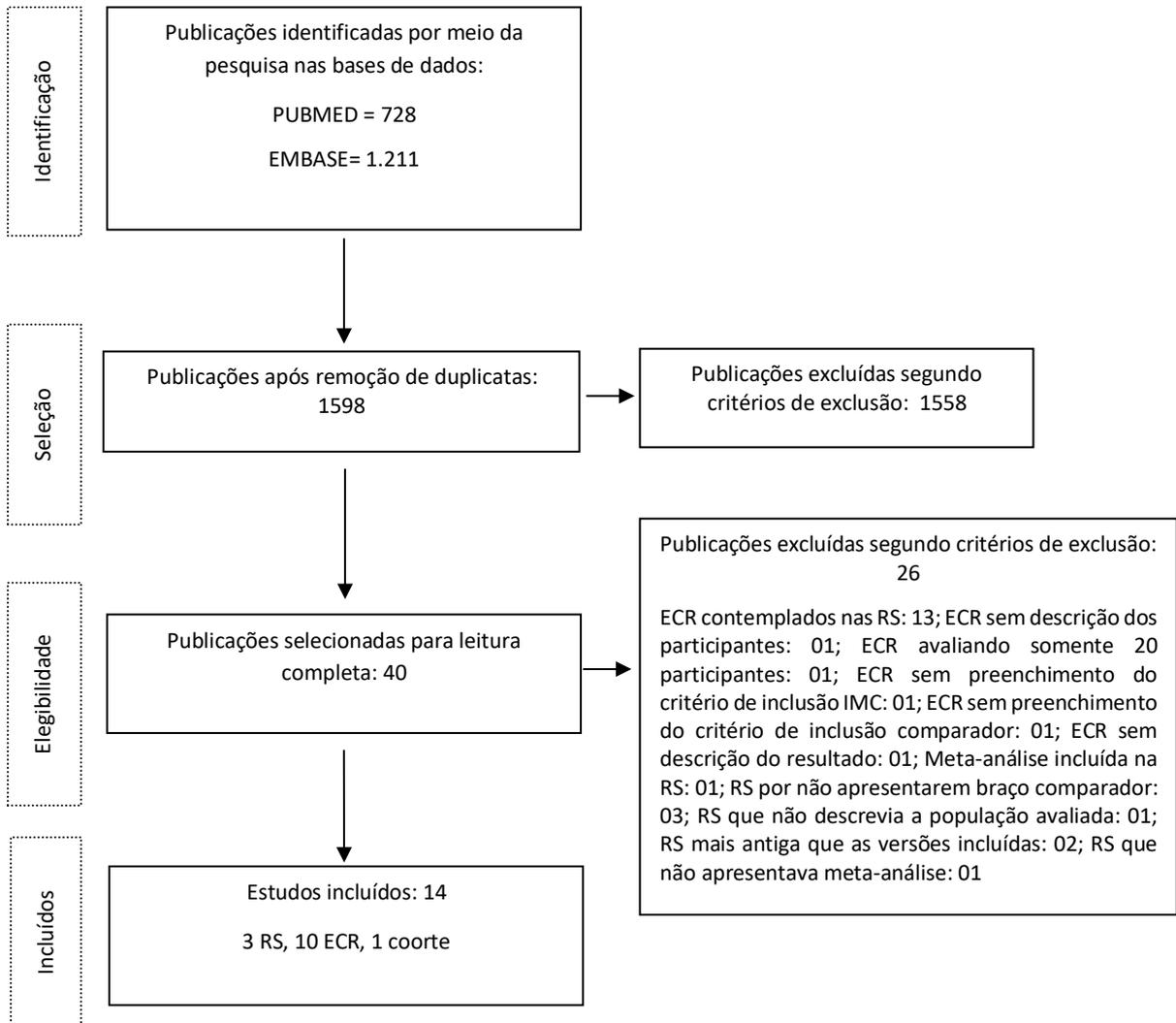
Ao final, foram incluídas três RS (Arterburn et al., 2004 (16), Rucker et al., 2007 (13) e Gray et al., 2012) (36), dez ECR (Appolinario et al., 2003 (37), Erondy et al., 2012 (38), Fanghanel et al., 2003 (39), Di Francesco et al., 2007 (40), Derosa et al., 2004 (41), Halpern et al., 2002 (11), Kaya et al., 2004 (42), Porter et al., 2004 (43), Tankova et al., 2004 (44), Caterson et al., 2012 (45) e uma coorte (Douglas et al., 2015 (46)), importante para avaliar a segurança. As descrições e os dados dos referidos estudos encontram-se descritos no item 3.2.

O processo de seleção dos estudos está descrito na **Figura 1**.

¹ Os quatro estudos primários incluídos na revisão de Norris et al., 2004 estavam inclusos na revisão de Arterburn et al., 2004. Portanto, optou-se pela revisão sistemática mais completa.



Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.





4.3.1.3. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da sibutramina para o tratamento da obesidade.

Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3, abaixo:

Quadro 3. Pergunta de pesquisa estruturada (PICO).

População	Indivíduos \geq 18 anos com diagnóstico de obesidade com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m ² com ou sem comorbidades
Intervenção	Sibutramina
Comparador	Placebo ou orlistate
Desfechos (outcomes)	Perda de peso (contínua e clinicamente significativa (> 10% do peso corpóreo)), redução da circunferência abdominal, redução do IMC.

Pergunta de pesquisa: Qual a eficácia e a segurança da sibutramina na perda de peso em indivíduos adultos com obesidade?

4.3.1.4. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Appolinário et al., em 2003 (37), realizaram um ensaio clínico paralelo, duplo-cego, randomizado, comparando sibutramina com placebo em dois centros brasileiros. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e a tolerabilidade da sibutramina em **pacientes obesos com transtorno de compulsão alimentar**. Os pacientes foram aleatorizados para receber 15 mg de sibutramina (n = 30) ou placebo (n = 30) durante 12 semanas. O desfecho primário avaliado foi a frequência da compulsão, expressa como o número de dias com episódios de compulsão alimentar durante a semana anterior. Os desfechos secundários incluíram a escala da compulsão alimentar, escores do Inventário de Depressão de Beck, peso e estado de resposta ao tratamento (remissão e resposta). Dos 79 pacientes inscritos, 19 não foram incluídos na fase duplo-cega. Doze pacientes randomizados retiraram-se antes do final do estudo, sete no grupo sibutramina e cinco no grupo placebo. A idade média (DP) dos participantes no grupo sibutramina foi de 35,2 (9,0), sendo 87% mulheres, com peso médio (DP) de 102,8 (13,2) no mesmo grupo.

Caterson, et al., 2012 (45) publicaram os resultados do estudo intitulado *Sibutramine Cardiovascular OUTcomes* (SCOUT), o qual foi o primeiro estudo randomizado, duplo cego placebo controlado, prospectivo, conduzido em 13 países europeus, Brasil, México e Austrália; que tentou avaliar os efeitos da perda de peso intencional por intervenção no estilo de vida e farmacoterapia na morbidade e mortalidade cardiovascular no excesso de peso. A sibutramina 10 mg/dia num período inicial de seis semanas foi usada adicionalmente a um programa de controle de peso que incluía modificações na dieta e aumento de atividade física. O estudo SCOUT mostrou que a



sibutramina melhorou a perda de peso a longo prazo, mas foi associada a um risco aumentado para morbidade cardiovascular (mas não mortalidade). Neste artigo, os autores exploram a relação entre a mudança de peso durante o primeiro ano de tratamento e seu efeito sobre os desfechos na população geral e nos dois grupos de tratamento randomizados; isto é, aqueles que receberam sibutramina durante o período inicial de seis semanas e foram então randomizados para placebo (grupo placebo) e aqueles que foram randomizados para continuar com a sibutramina (grupo sibutramina). Foram incluídos homens e mulheres com idade ≥ 55 anos, com IMC ≥ 27 kg/m² e ≤ 45 kg/m² ou com IMC < 27 kg/m² e com uma circunferência de cintura grande (≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres). Contudo, o IMC médio na linha de base era de 34,5 (4,5) kg/m².

Douglas et al., 2014 (46) avaliaram, longitudinalmente, os efeitos sobre o peso e o IMC, de orlistat e sibutramina, na rotina de cuidados primários. Foram analisados os dados do Datalink, da Pesquisa de Prática Clínica do Reino Unido, durante um período de três anos. Os autores compararam os resultados do uso de orlistate *versus* sibutramina e um grupo de pacientes obesos não tratados também foi incluído. Cem mil setecentos e um pacientes receberam orlistate, 15.355 receberam sibutramina e 508.140 não receberam intervenção. A média de idade foi de 46, 44 e 46 anos, respectivamente, para orlistate, sibutramina e pacientes sem intervenção, e a maioria eram mulheres (>75%). O IMC, no início do estudo, variou ligeiramente, sendo que os pacientes recebendo orlistate tinham um IMC médio de 37,2 kg/m², comparado com 36,6 kg/m² nos que receberam sibutramina e 33,2 kg/m² no grupo da não-intervenção. Doença cerebrovascular, doença coronariana, hipertensão, diabetes tipo 2 e uso de estatinas foram mais comuns entre os que receberam orlistate em comparação aos que receberam sibutramina. Para ser incluído na análise, os pacientes tinham que ter pelo menos um peso registrado antes do início do estudo. Isso estava disponível para 99.420 dos pacientes que receberam orlistate (99%), 15.060 que receberam sibutramina (98%) e 505.790 pacientes sem intervenção (99%).

Erondu et al., 2007 (38) realizaram um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo com o objetivo de avaliar os efeitos na perda de peso da substância MK-0557, antagonista seletivo do receptor NPY5R, quando co-administrado com orlistate e sibutramina, além de comparar diretamente a eficácia de orlistate e sibutramina. Os participantes foram instruídos a seguir uma dieta de 500 Kcal/dia e limitar o consumo de gordura a 30% das calorias diárias. Os pacientes elegíveis foram randomizados para cada um dos cinco braços (placebo; sibutramina 10mg/dia; MK-0557 1 mg + sibutramina 10 mg/dia; orlistate 120 mg 3x/dia; orlistate 120 mg 3x/dia + MK-0557 1 mg) e continuaram com aconselhamento dietético. A principal medida de eficácia foi a mudança, a partir da linha de base, no peso corporal. Desfechos secundários



incluiram mudança a partir da linha de base na circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, perfil lipídico plasmático em jejum (colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos), glicemia de jejum, função tireoidiana (hormônio estimulante da tireoide, T4 livre, T3 total) e avaliação do apetite/saciedade relatados pelo paciente por questionários. Raça, sexo, idade, peso, IMC e circunferência da cintura foram em geral semelhantes entre os cinco grupos de estudo. No geral, o estudo consistiu principalmente em mulheres brancas (75% a 83%), eram moderadamente obesos (80% a 85%) e possuíam um IMC médio de 35 kg/m². Um total de 719 pacientes foram triados e, desses, 497 foram randomizados para placebo (n = 101), sibutramina (n = 100), MK-0557 associado à sibutramina (n = 98), orlistate (n = 99) e MK-0557 associado ao orlistate (n = 99). Na conclusão do protocolo, 73% (n = 368) dos 497 pacientes permaneceram no estudo, 71% (n = 72) no grupo placebo, 76% (n = 76) no grupo sibutramina, 79% (n = 77) no grupo MK-0557 associado à sibutramina, 69% (n = 68) no grupo orlistate e 76% (n = 75) no MK-0557 associado ao orlistate. Para avaliação da mudança da linha de base, os pacientes que tinham uma linha de base e pelo menos uma medida pós-linha de base foram incluídos na análise. Os dados perdidos foram imputados usando dados da última visita disponível (LOCF – *Last Observation Carried Forward*).

Fanghänel et al., 2003 (39) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo envolvendo 57 pacientes atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral do México na Cidade do México, durante seis meses, para avaliar a eficácia e a segurança da sibutramina 10 mg/dia em **pacientes hipertensos com sobrepeso** (IMC > 27kg/m²). O IMC médio dos participantes foi de 30,7 e 31,3 kg/m², nos grupos intervenção e controle, respectivamente. Pacientes em uso de medicação anti-hipertensiva foram submetidos a pelo menos duas semanas de confirmação diagnóstica de hipertensão e depois iniciaram o tratamento com 2 mg de trandolapril. Medidas antropométricas, pressão arterial e frequência cardíaca foram verificados mensalmente. Os desfechos primários foram peso corporal e IMC e os desfechos secundários foram circunferência da cintura e relação cintura-quadril. A eficácia foi analisada em 29 pacientes que receberam sibutramina e 28 que receberam placebo, no entanto, apenas pacientes que completaram pelo menos um mês de tratamento com a avaliação final correspondente foram incluídos na análise. A idade média (DP) no grupo sibutramina foi de 49,0 (5,5), 82,8% eram mulheres e o peso médio (DP) era de 75,4 (9,6) kg. As características demográficas dos pacientes foram estatisticamente semelhantes, exceto o grupo sibutramina que apresentou uma idade média maior que o grupo placebo.

Di Francesco et al., em 2007 (40), publicaram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, que objetivou avaliar o efeito da



sibutramina 10 mg combinada com dieta na perda e manutenção de peso, além da qualidade de vida em pacientes italianos durante oito meses (seis meses de perda de peso e dois de manutenção de peso). A redução do peso corporal foi avaliada como perda absoluta de peso e como um percentual de pacientes obesos que atingiram 5 e 10% de redução de peso corporal (respondedores). Os desfechos secundários de eficácia avaliados foram variáveis antropométricas e adesão à dieta. Já os desfechos de segurança foram qualquer evento adverso, pressão arterial, frequência cardíaca, ECG e anormalidades laboratoriais. Foram incluídos 309 pacientes obesos (51 homens e 258 mulheres) com idade de 41,8 (10,9) anos, IMC 35,0 (3,1) kg/m² que foram randomizados para receber sibutramina (n = 154) ou placebo (n = 155). As características dos pacientes foram bem equilibradas entre os dois grupos, sendo que chegaram ao final do estudo 198 pacientes.

Halpern, et al., 2002 (11) realizaram um estudo duplo-cego, controlado por placebo, que objetivou avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da sibutramina 10 mg no tratamento de pacientes obesos, com idade entre 18 e 65 anos e IMC maior que 30 kg/m², por um período de seis meses. O estudo foi dividido em duas fases, sendo a primeira (30 dias) com placebo e a segunda fase (seis meses) avaliando sibutramina *versus* placebo. Dos 61 pacientes selecionados, 46 concluíram o estudo (retiraram-se do estudo sete pacientes no grupo sibutramina e oito no grupo placebo). A idade média foi de 38,3 anos para ambos os grupos. O peso médio foi de 91,1 kg e o IMC foi de 36,6 kg/m² no grupo sibutramina.

Kaya et al., 2004 (42) realizaram um estudo prospectivo, randomizado, aberto e de curto prazo (três meses) que objetivou comparar as mudanças nas medidas antropométricas (IMC e peso corporal) em pacientes obesos tratados com dieta e exercício ou adicionando sibutramina ou orlistate, além de descrever os eventos adversos encontrados. Um total de 104 pacientes da unidade do ambulatório de medicina interna cumpriram os critérios de elegibilidade. Dezenove por cento eram do sexo masculino e 81% do sexo feminino. A idade média (DP) foi de 41,1 (8,7) anos, e o IMC médio (DP) foi de 36,11 (4,34) Kg/m². Os participantes foram randomizados em quatro diferentes grupos, onde todos receberam a mesma restrição calórica e um programa de exercícios. O primeiro grupo recebeu sibutramina 10 mg/dia, o segundo grupo recebeu orlistate 120mg, três vezes ao dia, o terceiro grupo recebeu sibutramina 10mg/dia mais orlistat 120 mg três vezes ao dia e o quarto grupo recebeu apenas uma restrição dietética e um programa de exercício. Os pacientes foram acompanhados a cada duas semanas para avaliar o desfecho primário (diminuição do IMC) e para ocorrência de eventos adversos. Ao final, 86 pacientes inicialmente matriculados completaram o estudo com uma taxa de abandono de 17,30%.



Porter et al., 2004 (43) realizaram um estudo prospectivo, randomizado e controlado para avaliar o benefício da sibutramina 5 a 20 mg/dia dentro de um programa de controle de peso multidisciplinar (Programa de Gerenciamento de Peso Kaiser Permanente - PGPKP), supervisionado por médico. Os pacientes foram elegíveis para o estudo se tivessem uma ou mais das seguintes comorbidades: **diabetes mellitus com ou sem terapia medicamentosa, hipertensão ou hiperlipidemia tratados com terapia medicamentosa**. Os pacientes foram randomizados para receber sibutramina ou nenhuma terapia medicamentosa, mas todos participavam do PGPKP, além de terem sido pagos para participar do estudo. O desfecho primário avaliado foi a mudança no peso e os desfechos secundários foram IMC, percentual de gordura corporal, colesterol LDL e HDL, triglicérides, glicose sérica e pressão arterial. Quinhentos e oitenta e oito pacientes foram incluídos e randomizados (296 no grupo sibutramina e 292 no grupo sem medicamento). Todos os dados foram analisados utilizando a intenção de tratar e os dados perdidos, em qualquer período, foram substituídos por dados da última visita disponível (LOCF – *Last Observation Carried Forward*). Ao final, foram avaliados 281 pacientes no grupo da sibutramina e 220 no grupo sem medicamento. A média de idade no grupo sibutramina foi de 47,2 (10,7) anos, com um percentual de sexo feminino de 79,0% e peso médio de 108,2 (22,7) kg.

Tankova et al., 2003 (44) realizaram um estudo aberto, controlado e randomizado que objetivou avaliar o efeito da sibutramina no peso corporal, massa gorda corporal, controle glicêmico, lipídios, secreção e resistência à insulina em pacientes **diabéticos obesos tipo 2**, bem como em **indivíduos obesos não diabéticos**, durante três meses. Todos os pacientes iniciaram sibutramina na dose de 10mg/dia durante o primeiro mês, em casos de ausência de alteração do peso após um mês, a dose era aumentada para 15 mg/dia, sendo a média diária da dose (DP) de 12,8 (2,2) mg durante dois meses. De 83 pacientes diabéticos, 44 receberam sibutramina, sendo que a idade média (DP) dos participantes foi de 45,2 (5,2) anos, com IMC médio (DP) de 33,6 (2,2) kg/m² e 61% eram mulheres. Já dos 90 participantes não diabéticos, 49 receberam sibutramina, sendo a idade média (DP) de 41,9 (5,7) anos, com IMC médio (DP) de 34,3 (2,6) kg/m² e 65% eram do sexo feminino.

Derosa et al., 2004 (41) realizaram um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado, com o objetivo de avaliar comparativamente a eficácia e a segurança do orlistate 360 mg/dia e da sibutramina 10 mg/dia no tratamento de **pacientes obesos com diabetes tipo 2**, com atenção específica às alterações induzidas pelo padrão metabólico e efeitos cardiovasculares. Os participantes eram de ambos os sexos, maiores de 18 anos e com IMC > 30 kg/m². Cento e quarenta e um pacientes completaram as quatro semanas de dieta de energia controlada e foram



randomizados para o tratamento duplo cego com orlistate (n = 71) ou sibutramina (n = 70). Um total de 141 pacientes completaram quatro semanas de estudo, sendo 71 no grupo orlistate e 70 no grupo sibutramina. A média (DP) de idade no grupo orlistate foi de 53 (5,0) anos, o peso médio (DP) foi de 96,5 (5,5) kg e o IMC médio (DP) foi de 33,6 (1,3) kg/m². Já no grupo sibutramina, a média (DP) de idade foi de 51 (4,0) anos, o peso médio (DP) foi de 97,3 (5,2) kg e o IMC médio (DP) foi de 33,1 (1,4) kg/m².

Na revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados publicada por **Arterburn et al., em 2004 (16)**, os autores objetivaram avaliar a eficácia e a segurança do cloridrato de sibutramina 10 a 20 mg/dia na perda de peso. O desfecho primário foi a mudança média no peso corporal (em quilogramas), no ponto final de seguimento versus a linha de base. Os desfechos secundários foram mudanças médias na pressão arterial, frequência cardíaca, nível de colesterol, glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada, quando estes foram relatados. Foram incluídos sete ensaios com duração de 8 a 12 semanas (546 participantes), 12 ensaios com duração de 16 a 24 semanas (1.179 participantes) e cinco ensaios com 44 a 54 semanas de duração (2.188 participantes) que compararam sibutramina 10 a 15 mg/dia com placebo. Quatro ensaios avaliaram apenas sibutramina 20 mg/dia versus placebo e um ensaio avaliou a manutenção de peso com sibutramina 10 a 20 mg/dia versus placebo durante dois anos. Os participantes eram geralmente obesos saudáveis, com média de idade variando entre 34 a 54 anos. Pacientes com hipertensão controlada foram incluídos na maioria dos estudos. A hipertensão controlada foi geralmente definida como uma dose estável de medicação anti-hipertensiva nos três meses anteriores. Vários ensaios recrutaram adultos com apenas condições específicas: hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia e apneia obstrutiva do sono. Os ensaios geralmente excluíram adultos com doença cardiovascular conhecida. A maioria dos ensaios relataram o fornecimento de intervenções concomitantes de modificação do estilo de vida, incluindo uma intervenção dietética (24 [83%] ensaios clínicos), uma intervenção de exercício (6 [21%]) e alguma de modificação do comportamento (6 [21%]). Todas as intervenções no estilo de vida foram igualmente fornecidas para os grupos tratados com sibutramina e os grupos tratados com placebo.

Gray et al., 2012 (36) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise (em pares, seguida de comparação de tratamento misto - MTC) com o objetivo de comparar as intervenções anti-obesidade em pacientes com excesso de peso, obesos ou em risco de doença cardiovascular. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando orlistate (120 mg três vezes ao dia), sibutramina (nas doses de 10 mg, 15 mg, ou 10 mg aumentando para 15 mg uma vez ao dia) ou rimonabanto (20 mg uma vez ao dia) a aconselhamento sobre estilo de vida, placebo ou



metformina, além de estudos que combinaram sibutramina e orlistate. Para serem incluídos, os estudos tinham que relatar um ou mais dos seguintes resultados, medidos em aproximadamente 3, 6 ou 12 meses: mudança de peso em relação a linha de base, alteração no IMC em relação a linha de base e número de pacientes que perderam 5 e 10 % do peso corporal. O orlistate foi avaliado em 54 estudos, a sibutramina em 44 e o rimonabanto em cinco estudos. No total, 24.808 participantes foram incluídos, o tamanho médio do estudo foi de 264 participantes (intervalo de 14 a 3.277), sendo que 59% incluíram 100 ou mais participantes e o tempo médio da intervenção foi de 8,3 meses (intervalo de 3 a 48).

Rucker et al., 2007 (13) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para quantificar a eficácia dos efeitos associados ao uso prolongado de medicamentos anti-obesidade. Este estudo foi uma atualização de uma revisão sistemática publicada pela Colaboração Cochrane. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de pelo menos um ano de duração que avaliaram os efeitos dos medicamentos anti-obesidade no peso, fatores de risco cardiovasculares, morbidade e mortalidade cardiovascular e mortalidade global. Uma análise de subgrupo examinou a perda de peso e o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. Foram incluídos ao final, 30 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, 16 com orlistate (n = 10.631 participantes), 10 com sibutramina (n = 2.623) e quatro com rimonabanto (n = 6.635). Dos 30, 27 receberam financiamento pela indústria fabricante do medicamento. Nos estudos com sibutramina, dois limitaram a inscrição de pacientes com hipertensão controlada e três limitaram a pacientes com diabetes tipo 2. Vinte e sete estudos (16 com orlistate, sete com sibutramina e quatro com rimonabanto) foram ensaios de perda de peso, em que o tratamento medicamentoso foi utilizado em conjunto com uma dieta de perda de peso por um a quatro anos.

4.3.1.5. RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Os resultados primários dos estudos incluídos (perda de peso, redução da circunferência abdominal e índice de massa corpórea) serão relatados por desfecho avaliado. Os referidos desfechos e as características dos estudos incluídos podem ser vistos nos **Apêndices 2-5**. A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos está apresentada nas **Figuras 2 e 3**. Já no **Apêndice 6** é apresentada a sumarização dos resultados dos estudos incluídos de acordo com a tabela *Summary of Findings* (SoF) do *webapp* GRADE PRO.

Resultados de perda de peso

Na análise de eficácia no estudo de **Halpern et al., 2002 (11)** a porcentagem de redução de peso (8%) e IMC (7,4%) foi maior no grupo sibutramina do que no grupo placebo (2,8% e 2,1%,



respectivamente), após seis meses. O grupo sibutramina perdeu uma média de 7,3 kg versus 2,6 kg no grupo placebo, após seis meses. A redução do IMC foi a única variável estatisticamente significativa ($p < 0,002$). Classificando a perda de peso em quatro subgrupos (ganho de peso, perda $< 5\%$, perda de 5% a 9,9% e perda $> 10\%$), observou-se perda de peso $> 5\%$ em 40% dos pacientes do grupo sibutramina em comparação com 12,9% no grupo placebo. Por outro lado, 45,2% dos pacientes ganharam peso no grupo placebo em comparação com 20% no grupo sibutramina. Apesar de o grupo sibutramina ter melhores resultados do que o grupo placebo, essas diferenças não foram estatisticamente significantes, exceto no grupo de ganho de peso.

No estudo de **Tankova et al., 2003 (44)**, o peso corporal médio (DP) no grupo diabético tratado com sibutramina diminuiu 7,1% (de 95,8 (DP = 10,1) kg para 89,0 (DP = 8,9) kg; $p < 0,001$) enquanto que no grupo controle diminuiu 2,9% (de 90,4 (DP 8,8) para 87,8 (DP 7,9) kg; $p = 0,3$), sendo a diferença entre os dois grupos significativa ($p < 0,001$). A redução no peso corporal no grupo não diabético tratado com sibutramina foi de 9,1% (de 98,6 (DP = 9,9) para 89,6 (DP = 10,4) kg; $p < 0,0001$), o que foi significativamente maior ($p < 0,0001$) do que no grupo controle (de 95,2 (DP = 9,0) a 92,5 (DP = 9,1) kg, 2,9%; $p = 0,3$). A perda de peso corporal nos pacientes não diabéticos tratados com sibutramina foi significativamente maior do que nos pacientes diabéticos ($p < 0,01$). No geral, 77,3% dos pacientes diabéticos tipo 2 tratados com sibutramina tiveram uma perda de peso $> 5\%$, comparado a 13,6% no grupo controle; 79,6% dos pacientes não diabéticos tratados com sibutramina perderam mais de 5% do peso corporal, comparado com 16% no grupo controle.

Foi relatado no estudo de **Appolinário et al. 2003 (37)**, uma redução de 7,4 kg no grupo sibutramina e um aumento de 1,4 kg no grupo placebo, na semana 12. Análises de regressão aleatória revelaram que durante o curso do tratamento, a interação do tempo-droga foi estatisticamente significativa ($t_{147} = 4,88$; $p < 0,001$). A resposta à sibutramina em comparação com o placebo atingiu significância estatística na semana quatro do tratamento ($t_{57} = 2,45$; $p = 0,02$).

No estudo de **Fanghänel et al., 2003 (39)**, na análise de intenção de tratar, houve redução de peso de -6,0 kg (IC 95%: -8,0 a -4,0) no grupo sibutramina comparado a -3,8 kg (IC 95%: -5,6 a -2,1) no grupo placebo. Já pela análise no ponto final, como última visita disponível, houve uma redução na perda de peso de -5,5 kg (IC 95%: -7,1 a -3,8) versus -3,4 kg (IC 95%: -5,0 a -1,9) no grupo placebo. Os autores demonstraram uma pequena variação entre as duas análises.

No estudo de **Kaya et al., 2004 (42)**, na análise por-protocolo, com -13,68 (4,25) kg (IC 95%: -15,605 a -11,735 kg), o grupo de terapia combinada mostrou maior perda de peso de todos os quatro grupos de intervenção, em comparação -11,72 (3,31) kg (IC 95%: -13,178 a -10,242 kg)



no grupo sibutramina, $-9,35$ ($2,62$) kg (IC 95%: $-10,421$ a $-8,259$ kg) no grupo orlistate e $-6,24$ ($3,44$) kg (IC 95%: $-7,896$ a $-4,582$ kg) no grupo da dieta. Médias dos grupos em termos de perda de peso foram significativamente diferentes entre o grupo de terapia combinada e os grupos de monoterapia de dieta e orlistate, respectivamente ($p < 0,001$ para ambos). Contudo, embora produzindo uma diferença numérica, não houve significância em termos de perda de peso entre os grupos monoterapia de sibutramina e grupo de terapia combinada (IC 95%: $-4,300$ a $0,380$ kg, $p = 0,067$). Monoterapia com sibutramina produziu significativamente maior redução de peso do que orlistate (IC 95%: $-4,113$ a $-0,626$ kg, $p = 0,020$).

A perda de peso média, no estudo de **Porter et al., 2004 (43)**, do início do estudo até seis meses de seguimento, foi significativamente maior no grupo sibutramina ($-6,8$ kg, IC 95%: $[-7,4$ a $-6,1$ kg]) versus ($-3,1$ kg, IC95%: $[-3,8$ a $-2,4$ kg]) o grupo sem medicamento, $p < 0,001$. A mudança média no peso de 6 a 12 meses foi de $0,50$ kg (IC 95%: $-0,01$ a $0,90$ kg, variação de $-23,60$ a $13,20$ kg) para o grupo sibutramina versus $0,6$ kg (IC 95%: $0,1$ - $1,1$ kg, intervalo: $-20,5$ para $17,3$ kg) para o grupo sem medicamento ($p = 0,51$). O efeito líquido no peso desde o início até os 12 meses foi uma perda de peso média de $-6,2$ kg (IC 95%: $-7,1$ a $-5,4$ kg, variação, $-38,6$ a $8,9$ kg) para o grupo sibutramina versus $-2,3$ kg (IC 95%: $-3,1$ a $-1,5$ kg, variação, $-35,9$ a $9,1$ kg) para o grupo sem medicamento ($p < 0,001$). Significativamente mais pacientes no grupo de sibutramina experimentaram perda de 5% ou mais aos 12 meses ($47,3\%$ versus $19,1\%$, $p < 0,001$).

Na revisão sistemática de **Arterburn et al., 2004 (16)**, nos ensaios de 8 a 12 semanas, a sibutramina contribuiu com uma diferença média sumária na perda de peso, de $-2,78$ kg (IC 95%: $-3,29$ a $-2,26$), em relação ao placebo, não havendo evidência estatística de heterogeneidade significativa ($p = 0,55$). Este resultado foi robusto à análise de sensibilidade, que excluiu três estudos com menos de 50 participantes, um ensaio com dados não publicados e três ensaios que utilizaram uma análise somente de conclusão. Não houve evidência de viés de publicação pelo gráfico de funil ou pelo teste de assimetria de regressão de Egger. Nos ensaios com duração de 16 a 24 semanas, houve heterogeneidade significativa em 12 estudos ($p < 0,001$). Cinco ensaios que compararam a sibutramina com placebo analisaram apenas os participantes que completaram todo o estudo, excluindo assim os dados sobre os participantes que se retiraram do estudo devido a eventos adversos, falta de eficácia e solicitação do paciente (subgrupo B). A medida sumária para esses cinco estudos foi de $-6,03$ kg (IC 95%: $-7,36$ a $-4,70$; $p = 0,05$). Seis ensaios utilizaram o método mais conservador de análise (LOCF) e um teste imputou dados para valores perdidos usando regressão. Entre estes, a análise de três ensaios que tiveram menos de 70% de *follow-up* (16 a 24 semanas) ou não relataram taxas de acompanhamento (subgrupo C), resultou em uma diferença média na perda



de peso de -6,04 kg (IC 95%: -8,79 a -3,28; $p = 0,02$), a favor da sibutramina em relação ao placebo. A análise dos quatro ensaios que tiveram maior que 70% de acompanhamento (subgrupo A) produziu resultado sumário na redução de peso de -3,43 kg (IC 95%: -4,50 a -2,36; $p = 0,22$), a favor da sibutramina em comparação ao placebo. Um gráfico de funil dos 12 ensaios foi assimétrico e inclinado para a esquerda e a assimetria de regressão do teste de Egger sugeriu a presença de viés de publicação ($p = 0,03$). Os autores não conseguiram identificar viés de publicação em qualquer uma das análises dos três subgrupos. Por fim, na análise dos ensaios de 44 a 54 semanas de duração, a diferença média sumária na perda de peso foi de -4,45 kg (IC 95%: -5,29 a -3,62), a favor da sibutramina em relação ao placebo, e não houve evidência estatística de heterogeneidade significativa ($p = 0,14$). Todos os ensaios utilizaram a análise LOCF. O resultado sumário foi robusto para análises de sensibilidade que excluíram ensaios com escores de baixa qualidade, menos de 70% de acompanhamento e dados não publicados. Os autores não encontraram evidências de viés de publicação pelo gráfico de funil ou assimetria na regressão do teste de Egger. Esses cinco ensaios clínicos também relataram a proporção de participantes atingindo 5% e 10% de perda de peso no ponto final de seguimento (segundo os autores da revisão, estes resultados não puderam ser agrupados na meta-análise). A diferença nas proporções de participantes que atingiram 5% e 10% de perda de peso, para a sibutramina menos o placebo, variou de 0,19 a 0,34 e de 0,12 a 0,31, respectivamente.

No estudo de **Di Francesco et al., 2007 (40)**, a sibutramina foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução do peso corporal (no grupo sibutramina -8,2 kg para seis meses de seguimento e -9,6 kg nos dois meses de manutenção versus grupo placebo -3,9 kg nos seis meses de seguimento e -4,2 kg nos dois meses de manutenção; $p < 0,01$). Uma perda de peso mais evidente e uma redução ligeiramente maior nos homens que nas mulheres foi observada nos três primeiros meses de tratamento. Durante os dois meses de acompanhamento livre de drogas, uma tendência para recuperar o peso em ambos os grupos foi observada. No entanto, no grupo da sibutramina uma perda final de peso de 8,4% versus a linha de base foi confirmada no final do estudo, enquanto o peso corporal nunca atingiu uma média de 5% de redução durante o tratamento ou acompanhamento no grupo placebo. No final do tratamento, 63% e 40% no grupo sibutramina e 28% e 14% no grupo placebo alcançaram $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ de perda de peso, respectivamente, e as diferenças entre os tratamentos foram estatisticamente significantes ($p < 0,01$).

No estudo de **Erondu et al., 2007 (38)**, a mudança média do mínimo quadrado no peso corporal foi de -5,9 kg (IC 95%: -6,9 a -4,9) no grupo sibutramina e -4,6 kg (IC 95%: -5,7 a -3,6) no grupo orlistate, quando comparado com a mudança média de -1,8 kg (IC 95%: -2,9 a -0,8) no grupo



placebo. Tanto a sibutramina como o orlistate induziram alterações estatisticamente significativas no peso corporal ($p < 0,001$ para ambos os compostos versus placebo) e a diferença entre os dois se aproximou da significância ($p < 0,097$). Nenhuma diferença significativa entre sibutramina e orlistate foi observada na população por-protocolo ou nos 5% e 10% na análise dos respondedores.

Na revisão sistemática de **Rucker et al., 2007 (13)** a diferença média ponderada (IC 95%) de perda de peso foi de -4,16 kg (-4,73 kg a -3,59 kg) a favor da sibutramina, considerando todos os 10 estudos que compararam sibutramina com placebo. Na análise de subgrupo, que incluiu os sete ECR cujo principal objetivo era a perda de peso, a diferença média ponderada (IC 95%) de perda de peso foi de -4,20 kg (-4,77 kg a -3,64 kg), também a favor da sibutramina. Por sua vez, quando analisado o subgrupo de três ECR que tinham como objetivo a manutenção de peso dos participantes, a diferença média ponderada (IC 95%) de perda de peso foi de -4,01 kg (-5,73 kg a -2,28 kg), a favor do grupo sibutramina.

Nos resultados de **Caterson, et al., 2012 (45)**, nas seis semanas tratadas com sibutramina (período de introdução), a variação média (DP) geral do peso foi de -2,54 (2,07) kg. No sexto mês após a randomização, os indivíduos que continuaram com a sibutramina tiveram uma mudança de peso média adicional de -2,04 kg que parecia ser mantida no mês 12, quando a média total da mudança de peso foi de -4,18 (4,78) kg. Em contraste, os participantes subsequentemente randomizados para placebo tiveram uma mudança média (DP) de peso total de -1,87 (4,43) kg, embora as distribuições de perda de peso para os dois grupos de tratamento randomizados se sobreponham no mês 12, observou-se que mais sujeitos de sibutramina perderam peso substancial quando comparados com os sujeitos do placebo. Nenhuma interação estatisticamente significativa foi detectada na perda de peso por tratamento ($p \geq 0,100$), enquanto o efeito quadrático da perda de peso foi associado à morte cardiovascular para o mês 6 ($p = 0,008$) e mês 12 ($p = 0,002$) apenas.

Na revisão sistemática com meta-análise de **Gray et al., 2012 (36)**, aos três meses de seguimento em comparação com placebo, houve uma redução no peso de -4,88 kg^{**2} (ICr³ 95%: -6,40 a -3,43) para a sibutramina 10 mg e -5,37 kg^{**} (ICr: 95%; -6,59 a -4,10) para a sibutramina 15 mg. Aos seis meses em comparação com placebo, houve uma redução de -5,08 kg^{**} (ICr 95%: -6,55 a -3,62) para a sibutramina 10 mg e -6,11 kg (ICr 95%: -8,11 a -4,23) para a sibutramina 15 mg. Já aos doze meses em comparação com placebo, houve uma redução de -5,42 kg (ICr 95%: -7,36 a -3,42) para a sibutramina 10 mg e -6,35 kg^{**} (ICr 95%: -8,06 a -4,63) para a sibutramina 15 mg. Em

² **Estimativa MTC não se enquadra no intervalo de confiança na meta-análise por pares.

³ Intervalo de credibilidade



comparação com orlistate, aos três meses de seguimento houve uma redução de -2,23 kg** (ICr: 95%; -3,52 a -0,99) para a sibutramina de 10 mg e -2,73*⁴ kg (ICr 95%: -4,36 a -1,07) para a sibutramina 15 mg. Aos seis meses de seguimento, em comparação com orlistate houve uma redução de -2,00 kg (ICr 95%: -3,57 a -0,42) para a sibutramina de 10 mg e -3,03 kg (ICr 95%: -5,10 a -1,06) para a sibutramina 15 mg. Por fim, aos doze meses em comparação com orlistate, houve uma redução de -1,30 kg (ICr 95%: -3,30 a 0,74) para a sibutramina de 10 mg e -2,23 kg* (ICr 95%: -4,03 a -2,23) para a sibutramina de 15 mg. Em relação ao desfecho perda de 5% do peso, as doses de 10 mg e 15 mg de sibutramina aumentaram significativamente as chances de atingir 5% de perda de peso em comparação ao placebo, com o maior efeito observado aos três meses (*odds ratio* [OR] 5,87 [ICr 95%: 1,46 a 17,65] e 9,95 [ICr 95%: 3,10 a 32,71] para 10 mg e 15 mg, respectivamente) e reduzindo com o tempo. Aos três meses, a sibutramina 15 mg teve a maior probabilidade (81,4%) de ser a melhor intervenção em termos de perda de peso corporal de 5%. Já em relação ao desfecho de perda de 10% do peso, apenas um estudo de três braços relatou dados de 10% de perda de peso aos três meses e sem diferenças estatisticamente significativas entre placebo e sibutramina 10 mg ou sibutramina 15 mg.

Na coorte de **Douglas et al., 2014 (46)**, entre os pacientes que receberam sibutramina a perda de peso nos primeiros quatro meses foi de 1,28 kg/mês (IC 95%: 1,26 a 1,30), seguido de um aumento entre 5 a 24 meses de 0,27 kg/mês (IC 95%: 0,26 a 0,28) e um aumento de 0,08 kg/mês (IC 95%: 0,06 a 0,10) entre 25 e 36 meses. Com a censura em intervalos de tratamento com sibutramina, os resultados foram semelhantes. Alterações de peso, em pacientes com alguma doença e que receberam sibutramina, foram levemente reduzidas nos primeiros quatro meses em comparação com o grupo de sibutramina como um todo (1,12 kg no mês um), e os pacientes com diabetes pareciam ter um nível reduzido de perda de peso inicial, com 0,94 kg/ mês durante os quatro meses iniciais. O peso inicial médio para pacientes recebendo sibutramina foi de 101 kg (DP = 21 kg) e a média de peso basal (DP) de pacientes que contribuíram com medidas de peso após quatro meses (n = 11.130) e 24 meses (n = 5.406) foi idêntico.

Resultados de IMC e circunferência de cintura e quadril

No estudo de **Halpern et al., 2002 (11)**, o IMC mostrou uma redução média de 2,7 kg/m² (7,4%) e 0,8 (2,1%) nos grupos sibutramina e placebo, respectivamente, com diferença estatisticamente significante entre os grupos (p < 0,002). A circunferência abdominal e os valores de circunferência do quadril mostraram redução de 7% (média de 7,3 cm) e 5% (6,2 cm),

⁴* Não há estudos *head to head*



respectivamente, no grupo da sibutramina, e houve uma redução de 3,1% (3,3 cm) e 3,2% (3,9 cm) no grupo placebo. Essas diferenças em ambos os grupos não foram estatisticamente significativas.

No estudo de **Derosa et al., 2004 (41)**, melhoria significativa do IMC foi presente após seis ($p < 0,05$), nove ($p < 0,02$) e 12 ($p < 0,01$) meses em ambos os grupos. Aos três meses o grupo sibutramina apresentou uma mudança no IMC (em kg/m^2) de -1,7 (0,6), IC 95%: -3,1 a 1,7; aos seis meses, de -2,7 (1,0), IC 95%: -5,8 a -1,6; aos nove meses, de -3,1 (1,2), IC 95%: -6,3 a -2,1; e aos 12 meses, de -3,6(1,4), IC 95%: -6,9 a -2,3 em relação a linha de base. Já no grupo orlistate, a mudança observada aos três meses foi de -1,8 (0,7), IC 95%: -3,7 a +2,4, aos seis meses, de -2,7 (1,1), IC 95%: -5,1 a -1,1; aos nove meses, de -3,3 (1,3), IC 95%: -6,2 a -2,3; e aos 12 meses -3,9 (1,5), IC 95%: -7,1 a -2,5 em relação a linha de base. Em relação a circunferência abdominal, no grupo da sibutramina, aos três meses, foi observada uma mudança (em cm) de -1,0 (0,4) IC 95%: -3,2 a +2,3; aos seis meses, de -2,0 (0,7), IC 95%: -4,4 a +3,4; aos nove meses, de -4,0 (1,8), IC 95%: -8,1 a +5,6; e aos 12 meses, de -6,0 (2,2), IC 95%: -11,9 a -3,8; Já no grupo orlistate, a mudança observada aos três meses foi de -1,0 (0,5), IC 95%: -3,0 a +2,5; aos seis meses, de -2,0 (0,8), IC 95%: -4,2 a +3,1; aos nove meses, de -3,0 (1,1), IC 95%: -5,9 a +3,9; e aos 12 meses, de -6,0 (2,1), IC 95%: -12,1 a -3,4. A diferença na circunferência abdominal entre a linha de base e o resultado no 12º mês foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) para os dois grupos (sibutramina e orlistate), mas não houve diferença comparando a linha de base com os resultados nos momentos 3º, 6º e 9º mês em nenhum dos dois grupos. Também não houve diferença quando os grupos foram comparados.

No estudo de **Fanghänel et al., 2003 (39)**, pela análise de intenção de tratar, houve uma redução no IMC de $-2,4 \text{ kg}/\text{m}^2$ (IC 95%: $-3,2$ a $-1,6$) no grupo da sibutramina versus $-1,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ (IC 95%: $-2,2$ a $-0,8$) no grupo placebo e uma redução na circunferência da cintura de $-6,0 \text{ cm}$ (IC 95%: $-8,5$ a $-3,5$) versus $-2,7 \text{ cm}$ (IC 95%: $-4,5$ a $-1,0$). Quando feita com as perdas corrigidas por LOCF (do inglês - *Last Observation Carried Forward*) foi observada uma redução no IMC de $-2,2 \text{ kg}/\text{m}^2$ (IC 95%: $-2,8$ a $-1,5$) no grupo sibutramina versus $-1,3 \text{ kg}/\text{m}^2$ (IC 95%: $-2,0$ a $-0,7$) no grupo placebo e uma redução da circunferência do quadril de $-5,3 \text{ cm}$ (IC 95%: $-7,3$ a $-3,2$) no grupo sibutramina versus $-2,4$ (IC 95%: $-3,9$ a $-0,8$) no grupo placebo.

No estudo de **Kaya et al., 2004 (42)**, na análise por-protocolo, a terapia combinada provou ter produzido uma maior diminuição do IMC, com $-5,12$ (DP = $1,44 \text{ kg}/\text{m}^2$, IC 95%: $-5,765$ a $-4,455$), seguido do grupo monoterapia com sibutramina com $-4,41$ (DP = $1,26 \text{ kg}/\text{m}^2$, IC 95%: $-4,969$ a $-3,851$), pelo grupo de monoterapia com orlistate, com $-3,64$ (DP = $0,97 \text{ kg}/\text{m}^2$, IC 95%: $-4,000$ a $+3,200$) e pelo grupo dieta com $-2,52$ (DP = $1,36 \text{ kg}/\text{m}^2$, IC 95%: $-3,166$ a $-1,854$). Índices de



massa corporal no grupo da terapia combinada apresentaram declínios estatisticamente significativos em relação à monoterapia com orlistate (IC 95%: +2,230 a +0,790 kg/m²) e o grupo da dieta (IC 95%: -3,499 a -1,701 kg/m²) (p < 0,001 para ambos). A diferença numérica em termos de diminuição do IMC entre o grupo de terapia combinada e o grupo monoterapia de sibutramina não foi significativa (IC 95%: +1,532 a +0,132 kg/m²; p = 0,072). A monoterapia com sibutramina também mostrou ser mais eficaz em termos de diminuição do IMC em comparação com a monoterapia com orlistate, com diferenças significativas nas médias dos grupos (IC 95%: -0,154 a -1,466 kg/m²; p = 0,039). Já na análise por intenção de tratar, os resultados para o principal parâmetro de resultado (redução do IMC) foram próximos aos das análises por-protocolo. O único resultado que foi diferente das análises por-protocolo foi a comparação entre a monoterapia com sibutramina e a terapia combinada. A sibutramina parece ser significativamente menos eficaz no IMC em comparação com a terapia combinada (IC 95%: -0,025 a -1,445 kg/m²; p = 0,032). A análise por intenção de tratar revelou os seguintes resultados para o IMC nos quatro grupos após o seguimento de três meses: (a) monoterapia com sibutramina: -4,41 (DP = 1,13) kg/m² (IC 95%: -3,963 a -4,857), (b) monoterapia com orlistate: -3,64 kg/m² (0,90) (IC 95%: -3,982 a -3,298), (c) terapia combinada: -5,12 (DP = 1,40) kg/m² (IC 95%: -5,757 a -4,481), (d) dieta: - 2,52 (DP = 1,13) kg/m² (IC 95%: -2,967 a -2,073). A monoterapia com sibutramina provou ser mais eficaz do que a monoterapia orlistate após o seguimento de três meses, pela ITT (IC 95%: -1,315 a -0,225 kg/m²; p = 0,013).

No estudo de **Tankova et al., 2003 (48)**, observou-se que houve redução significativa na circunferência abdominal e de quadril de pacientes diabéticos e não diabéticos que receberam sibutramina comparados aos respectivos controles. No grupo de pacientes diabéticos em uso de sibutramina, a circunferência abdominal basal foi de 104,4 cm (DP=9,6) a 85,0 cm (DP=10,5), p<0,0001 após três meses de tratamento. Para circunferência do quadril, houve redução em relação ao baseline de 117,3 cm (DP=13,2) a 108,4 cm (DP=15,0), p<0,001. Dentre os controles diabéticos, a circunferência abdominal basal foi de 104,5 cm (DP=11,2) no baseline a 102,2 cm (DP=12,4) aos três meses, sem significância estatística. Considerando os indivíduos não diabéticos, a circunferência abdominal média basal foi de 104,2 cm (DP=11,5) e, ao final de três meses, de 92,5 cm (DP=12,8), p<0,001. Já a circunferência do quadril foi de 118,0 cm (DP=17,9) no baseline e de 108,8 cm (DP=13,9), p<0,0001. No grupo controle não diabético, a circunferência abdominal basal média foi de 103,8 cm (DP=12,2) e de 100,9 cm (DP=14,7) após 3 meses, sem diferença entre os grupos. Já a circunferência do quadril basal média neste grupo foi de 111,0 cm (DP=11,9) e, após 3 meses, de 108,5 cm (10,6), também sem significância estatística.



Reduções significativamente maiores no percentual de perda de peso, IMC, percentual de gordura corporal e circunferência da cintura foram vistos no grupo da sibutramina em comparação com o grupo sem medicamento, aos seis meses, no estudo de **Porter et al., 2004 (43)**. A mudança percentual do peso no grupo sibutramina foi maior do que no grupo sem medicamento para todas as categorias de IMC. Para a categoria de IMC inferior a 35 kg/m², a variação percentual média (DP) em peso para o grupo sibutramina foi de -6,7% (6,8%) versus -1,5% (4,4%) para o grupo sem medicamento. Na categoria IMC de 35-39,9 kg/m², a variação percentual média (DP) foi de -6,2% (6,4%) para o grupo sibutramina versus -2,3% (4,8%) para o grupo sem medicamento; e na categoria IMC ≥ 40 kg/m², a variação percentual média (DP) foi de -5,2% (6,7%) para o grupo sibutramina versus -3,1% (7,6%) para o grupo sem medicamento. O Índice de Massa Corporal e a porcentagem de gordura corporal não mudaram significativamente entre 6 e 12 meses (variação média no IMC = 0,20 kg/m², [IC 95%: -0,01 a 0,30] para o grupo sibutramina e 0,20 kg/m², [IC 95%: -0,03 a 0,40] para o grupo sem medicamento; p = 0,73; e mudança média no percentual de gordura corporal, de -0,1% [IC 95%: -0,5% a 0,3%] para o grupo sibutramina e 0,2% [IC 95%: -0,4% a 0,7%] para o grupo sem medicamento; p = 0,46).

No estudo de **Di Francesco et al., 2007 (40)**, a administração de sibutramina na dose de 10 mg foi mais eficaz na redução do IMC (-3,1 e -3,6 kg/m² para sibutramina versus -1,4 e -1,7 kg/m² para placebo, de acordo com análise por intenção de tratar e análise por protocolo, respectivamente) após seis meses de tratamento. Melhorias nos parâmetros antropométricos foram significativamente maiores no grupo sibutramina que no grupo placebo (p < 0,001).

No estudo de **Erondu et al., 2007 (38)**, a redução observada na circunferência da cintura, para a comparação entre sibutramina e placebo, foi de -3,8 cm (IC 95%: - 5,7 a - 2,0), p < 0,001, enquanto que na comparação de sibutramina com orlistate foi de -0,9 cm (IC 95%: - 2,8 a - 1,0), p = 0,338.

Eventos Adversos

Resultados de segurança e tolerabilidade no estudo de **Halpern et al., 2002 (11)** revelaram que cinco pacientes no grupo sibutramina e 10 pacientes no grupo placebo relataram efeitos colaterais, sem necessidade de descontinuação do tratamento. Os eventos adversos mais relatados foram constipação intestinal e boca seca. Apesar da maior incidência de efeitos colaterais ser no grupo placebo, não houve diferença significativa entre os grupos (p > 0,05). Na avaliação inicial dos 61 pacientes, 40 (65,5%) deles apresentavam ecocardiograma normal e 21 pacientes



mostraram leves alterações sem impacto nas alterações hemodinâmicas. Seis meses depois, não houve alteração nos padrões ecocardiográficos em qualquer grupo.

Em relação aos eventos adversos, no estudo de **Fanghänel et al., 2003 (39)**, no grupo da sibutramina, 14 pacientes relataram 21 eventos adversos; no grupo placebo, 13 pacientes apresentaram 20 eventos adversos. Tosse seca em ambos grupos foi atribuído ao trandolapril (medicamento utilizado para o controle da hipertensão durante o estudo). Os eventos adversos não foram associados às retiradas do tratamento.

Dos 133 pacientes que completaram os 12 meses de acompanhamento do estudo de **Derosa et al., 2004 (41)**, 33,8% (22/65) dos pacientes do grupo orlistate e 13,2% (9/68) dos pacientes do grupo sibutramina apresentaram efeitos adversos ($p < 0,05$). Os perfis de eventos adversos foram diferentes nos dois grupos de tratamento. Todos os eventos no grupo orlistate foram gastrointestinais, ocorrendo na fase inicial do tratamento e foram de leve a moderada intensidade, geralmente passageiros e resolvendo-se espontaneamente. Nenhum paciente retirou-se do estudo devido a esses eventos. Já no grupo tratado com sibutramina, houve aumento da pressão sanguínea em um paciente, porém foi controlado com anti-hipertensivo. Outros eventos foram leves, transitórios e ocorreram durante a fase inicial do tratamento, e mais de 80% reportaram somente um episódio.

No estudo de **Porter et al., 2004 (43)**, os eventos adversos foram significativamente maiores no grupo de pacientes que recebeu sibutramina, sendo os mais comuns boca seca (29,2%), taquicardia (20,9%), constipação (18,9%), hipertensão (17,5%), insônia (17,2%) e dor de cabeça (11,3%). Enquanto no grupo controle, os eventos adversos mais comuns foram: hipertensão (8,6%), taquicardia (5,4%) e boca seca (1,1%). Trinta e sete pacientes (12,5%) que receberam sibutramina tiveram o tratamento descontinuado como resultado de 43 eventos adversos relatados (6 [2,0%] com constipação, 6 [2,0%] com hipertensão, 4 [1,4%] com taquicardia, 3 [1,0%] com cefaleia, 3 [1,0%] com dor torácica, 2 [0,7%] com insônia, 2 [0,7%] com tontura, 2 [0,7%] com eventos hemorroidais ou retais, 2 [0,7%] com erupção cutânea e 13 [4,4%] com eventos diversos). A dosagem de sibutramina foi reduzida mais comumente como resultado de hipertensão ($n = 20$), taquicardia ($n = 16$), aumento do apetite ($n = 11$) e cefaleia ($n = 6$). Trinta e três eventos adversos graves foram relatados em 30 pacientes no grupo da sibutramina e 21 eventos adversos graves foram relatados em 18 pacientes no grupo sem medicamento. Cinco pacientes (1,7%) experimentaram eventos adversos sérios indicados como possivelmente ou provavelmente relacionados à sibutramina. Um paciente foi submetido à colecistectomia por colelitíase. Outro



paciente foi avaliado para dor torácica que foi determinada como não cardíaca. Um paciente do grupo da sibutramina foi internado em um hospital psiquiátrico por ideação suicida. Dois pacientes foram avaliados no departamento de emergência, um para hipertensão e um para dor hemorroidal.

No estudo de **Kaya et al., 2004 (42)** os pacientes que receberam monoterapia com sibutramina tiveram constipação 18,2% (n = 4), dor de cabeça 9,1% (n = 2) e boca seca com 22,7% (n = 5). No grupo de combinação orlistate mais sibutramina houve relatos de flatulência, fezes gordurosas e diarreia, sendo encontrados em cinco pacientes (25%), constipação foi observada em um paciente (5%), cefaleia em dois pacientes (10%) e boca seca em quatro pacientes (20%). Hipermenorreia autorreferida ocorreu em três pacientes (13,6%) que receberam monoterapia com sibutramina. A mesma reclamação também foi encontrada em um caso (5%) no grupo de terapia combinada. Um paciente (5%) no grupo de terapia combinada apresentou reação alérgica após a ingestão da dose inicial de sibutramina, que levou à descontinuação da terapia medicamentosa e ao consecutivo abandono.

Os eventos adversos mais comuns relatados no estudo de **Erondu et al., 2007 (38)** foram boca seca (6% versus 1% no grupo placebo e 1% no grupo orlistate), constipação (11% versus 4% no grupo placebo e 2% no grupo orlistate), diarreia (5%) e fezes moles (1%).

Em relação aos eventos adversos no estudo de **Di Francesco et al., 2007 (40)**, a sibutramina foi bem tolerada, a incidência de eventos adversos foi baixa e semelhante nos dois grupos. Onze pacientes foram retirados do estudo devido a eventos adversos: quatro no grupo sibutramina e sete no grupo placebo. Dois eventos adversos sérios foram relatados e ambos ocorreram no grupo placebo: fibrilação atrial e pneumonia bacteriana. Eventos adversos mais frequentes no grupo sibutramina foram constipação, boca seca e dor de cabeça. Contudo, no artigo apenas são descritas informações qualitativas (sem números) de segurança, não sendo possível estratificar os dados na tabela de resultados de segurança, pois o estudo não detalha quais foram os eventos adversos (Apêndice 5).

Na revisão sistemática de **Rucker et al., 2007 (13)**, comparados com placebo, a sibutramina aumentou a pressão arterial sistólica em 1,7 mmHg (0,1 mmHg a 3,3 mmHg; sete estudos), pressão arterial diastólica em 2,4 mmHg (1,5 mm Hg a 3,3 mmHg; sete estudos) e frequência cardíaca em 4,5 batimentos/min (3,5 batimentos/min a 5,6 batimentos/min; sete estudos). Insônia, náusea, boca seca e constipação foram mais comuns em pacientes que foram tratados com sibutramina, ocorrendo taxas de frequência de 7-20%. Contudo, essas informações de



segurança não foram detalhadas, não sendo possível estratificar os dados na tabela de resultados de segurança (Apêndice 5).

Os demais estudos não relataram os eventos adversos.

4.3.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

4.3.2.1. QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

As três revisões sistemáticas foram avaliadas como tendo alto risco de viés, ou seja, qualidade metodológica criticamente baixa (Quadro 4).

Quadro 4. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta de AMSTAR2.

Critérios críticos do AMSTAR2																
Estudo	Item 1	Item 2*	Item 3	Item 4*	Item 5	Item 6	Item 7*	Item 8	Item 9*	Item 10	Item 11*	Item 12	Item 13*	Item 14	Item 15*	Item 16
Arterburn et al., 2004	Ok	Falha	ok	ok	ok	ok	Falha	ok	ok	ok	ok	ok	Falha	ok	ok	ok
Gray et al., 2012	Ok	ok	ok	ok	ok	Falha	ok	ok	ok	ok	ok	ok	Falha	Falha	ok	ok
Rucker et al., 2007	Ok	Falha	ok	Falha	ok	ok	Falha	ok	ok	ok	ok	ok	Falha	ok	ok	ok

* Itens críticos da ferramenta do Amstar2.

Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane, sendo a maioria classificados como de alto risco ou risco incerto (Figura 2 e 3).



Figura 2. Gráfico do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os ensaios clínicos randomizados incluídos individualmente ou a partir da revisão sistemática de Rucker et al.

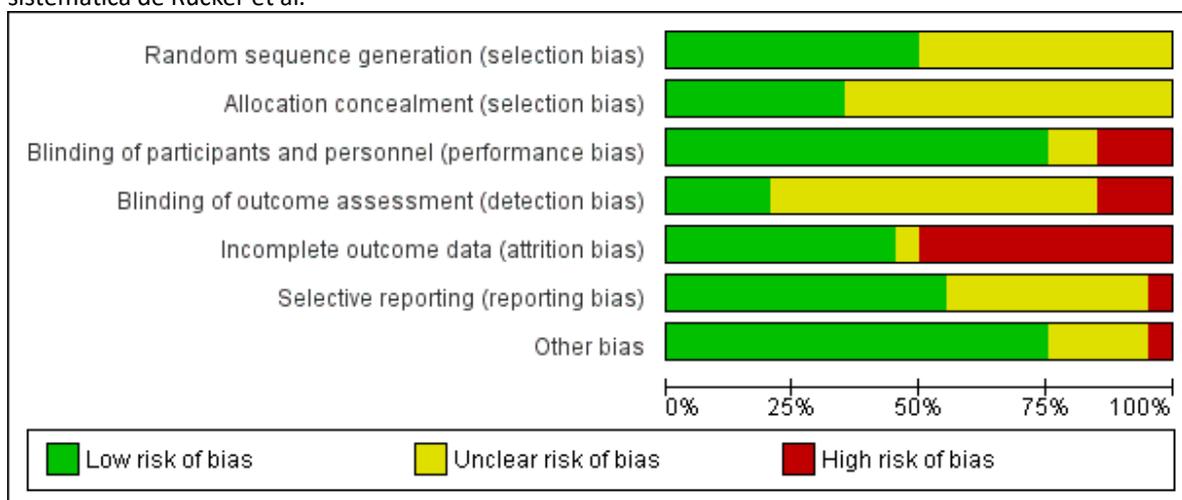


Figura 3. Sumário do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item do risco de viés para cada ensaio clínico randomizado incluído individualmente ou a partir da revisão sistemática de Rucker et al. 2007 (13).

	Tankova	Smith	Sanchez-Reyes	Porter	McNulty	McMahon(t)	McMahon(a)	Mathus-Vliegen	Kaya	Kaukua	James	Hauer	Halpern	Francesco	Fanghanel	Erondu	Derosa	Caterson	Appollonio	Apfelbaum	
Random sequence generation (selection bias)	?	+	?	+	?	?	?	+	?	?	+	?	?	+	+	?	+	+	+	+	?
Allocation concealment (selection bias)	?	+	?	?	?	?	?	+	?	?	+	?	?	?	+	?	+	+	+	+	?
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	?	?	+	?	?	?	?	+	?	?	?	?	?	?	?	+	+	+	+	?
Incomplete outcome data (attrition bias)	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	?	+	+	?	?	?	?	+	?	+	+	+	?	?	?	?	?	+	?	+	+
Other bias	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+	+	+	+

A coorte Douglas et al., 2014 (46), avaliada por meio da escala de Newcastle-Ottawa (do Inglês – *Newcastle-Ottawa Scale*, NOS), teve baixo risco de viés (Quadro 5).

Quadro 5. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa.

Parâmetros*		Douglas et al., (2014)
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	*
	Determinação da exposição ou intervenção	*
	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	*
Desfecho	Avaliação do desfecho	*
	O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho?	*
	Adequação do acompanhamento	*
Total		8



4.3.2.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência foi avaliada pela metodologia GRADE (do Inglês – *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach*), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação de sua qualidade. A avaliação da qualidade da evidência encontra-se no Apêndice 6.

4.3.3. META-ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.3.3.1. DESFECHO DE PERDA DE PESO CONTÍNUO

Apesar de terem sido incluídas duas RS neste PTC, ambas com alto risco de viés, a meta-análise de **Rucker et al., 2007 (13)** foi a mais atual, fornecia os dados necessários e apresentava maior rigor metodológico, como tipos de estudos selecionados com critérios de inclusão bem definidos (descritos abaixo). Sendo assim, optou-se por atualizá-la com os dez ECR selecionados na busca. No entanto, para obter uma evidência de melhor qualidade e mais robusta, os mesmos critérios de inclusão da referida meta-análise foram considerados, quais sejam: ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, placebo controlado, com seguimento de um ano, pacientes com 18 anos ou mais e que utilizaram a análise por intenção de tratar. Seguindo esses critérios, são descritos na Tabela 1 os motivos os quais levaram a não inclusão de alguns estudos na meta-análise:

Tabela 1. Motivos das exclusões dos ECR para inclusão na meta-análise.

Autor, ano	Motivo exclusão
Halpern et al., 2002 (11)	Tempo de seguimento de 30 dias e seis meses e não utilizou a análise por intenção de tratar
Appolinário et al., 2003 (37)	Tempo de seguimento de 12 semanas e não utilizou a análise por intenção de tratar
Fanghanel et al., 2003 (39)	Tempo de seguimento de seis meses e não utilizou a análise por intenção de tratar
Kaya et al., 2004 (42)	Tempo de seguimento de três meses e utilizou como controle o orlistate
Porter et al., 2004 (43)	Controle utilizado foi nenhum medicamento
Derosa et al., 2004 (41)	Controle utilizado foi orlistate
Erondu et al., 2007 (38)	Tempo de seguimento de 24 semanas e não utilizou a análise por intenção de tratar
Tankova et al., 2004 (44)	Controle utilizado foi nenhum medicamento
Di Francesco et al., 2007 (40)	Tempo de seguimento de seis meses

Desta forma, apenas o ECR de **Caterson et al., 2012 (45)** foi incluído, pois foi o único que atendeu aos critérios de elegibilidade da meta-análise de **Rucker et al., 2007 (13)**.

Rucker et al., 2007 (13) realizaram uma meta-análise de dez ECR para o desfecho redução de peso. Na análise geral, os autores relataram que a sibutramina reduziu o peso com uma diferença de média ponderada de -4,20 kg (IC 95%: -4,77 a -3,64), nos estudos cujo tratamento objetivava a perda de peso, enquanto que nos estudos cujo objetivo era a manutenção de peso, a diferença de média ponderada foi de -4,01 kg (IC 95%: -5,73 a -2,28). A estimativa média sumária,

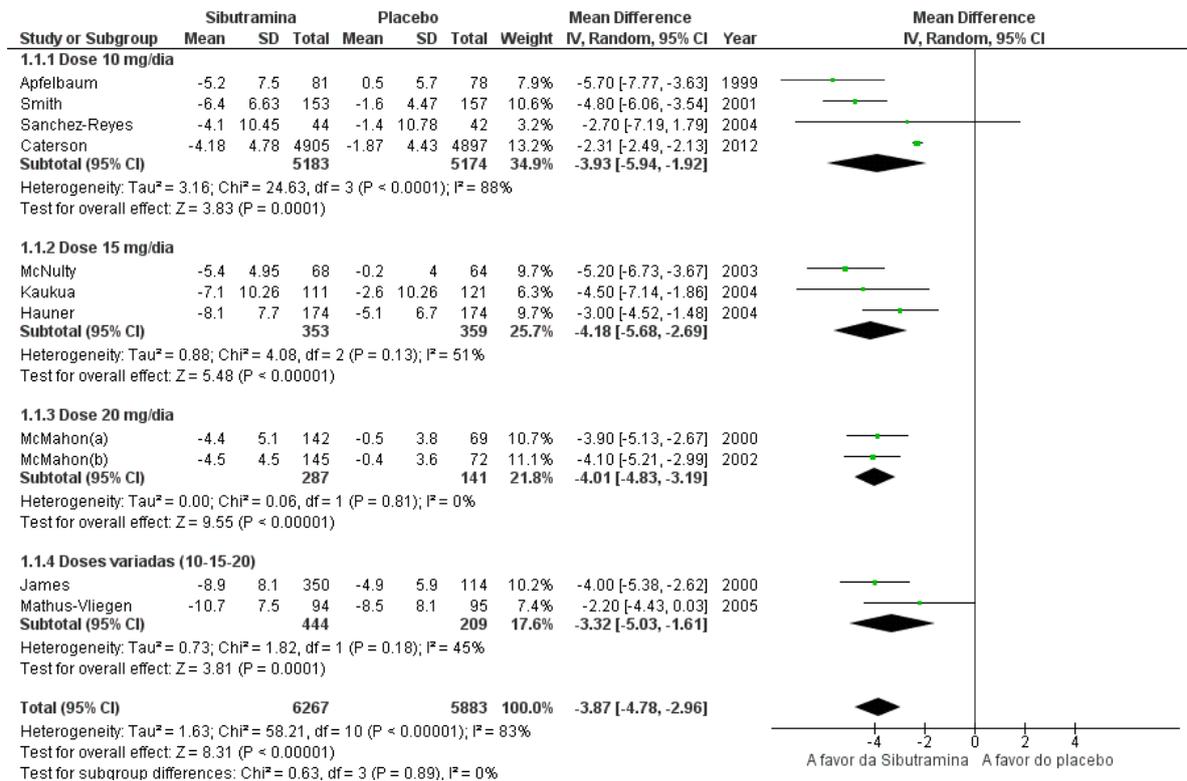


para todos os estudos avaliados, foi uma redução de -4,16 (IC 95%: -4,73 a -3,59) kg, em relação ao placebo, após 12 meses de tratamento. Cabe ressaltar que a heterogeneidade presente foi baixa (19,5%) e não significativa ($p = 0,26$).

O *forest plot* com a atualização da meta-análise de **Rucker et al., 2007 (13)** está apresentado na Figura 4. Foram feitas análises de subgrupo para as diferentes dosagens utilizadas nos ECR (10mg, 15mg ou 20mg). Dois estudos trabalharam com dosagens variadas ao longo do seguimento e foram analisados em um quarto subgrupo. Em todos os subgrupos o resultado mostrou um efeito a favor da sibutramina para perda de peso. Na avaliação geral, foram incluídos 6.267 pacientes no grupo intervenção e 5.883 no grupo controle. A sibutramina contribuiu para uma perda média de -3,87 kg (IC 95%: -4,78 a -2,96), em relação ao placebo, e essa redução foi estatisticamente significativa ($p < 0,00001$). No subgrupo dose 10 mg/dia, foram incluídos 5.183 pacientes no grupo intervenção e 5.174 no grupo controle. A sibutramina foi responsável por uma perda média de -3,93 kg (IC 95%: -5,94 a -1,92), em relação ao placebo, e essa redução foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). No subgrupo dose 15 mg/dia, foram incluídos 353 pacientes no grupo intervenção e 359 no grupo controle. A sibutramina contribuiu para uma perda média de -4,18 kg (IC 95%: -5,68 a -2,69), em relação ao placebo, sendo essa redução estatisticamente significativa ($p < 0,00001$). Já no subgrupo dose de 20mg/dia, foram incluídos 287 pacientes no grupo intervenção e 141 no grupo controle. A sibutramina foi responsável por uma perda média de -4,01 (IC 95%: -4,83 a 3,19) em relação ao placebo, também sendo essa redução estatisticamente significativa ($p < 0,00001$). Por fim, no subgrupo doses variadas (10-15-20) foram incluídos 444 pacientes no grupo intervenção e 209 no grupo controle. A sibutramina contribuiu com uma perda média de -3,32kg (IC 95%: -5,03 a -1,61), em relação ao placebo, sendo essa redução estatisticamente significativa ($p = 0,00001$).



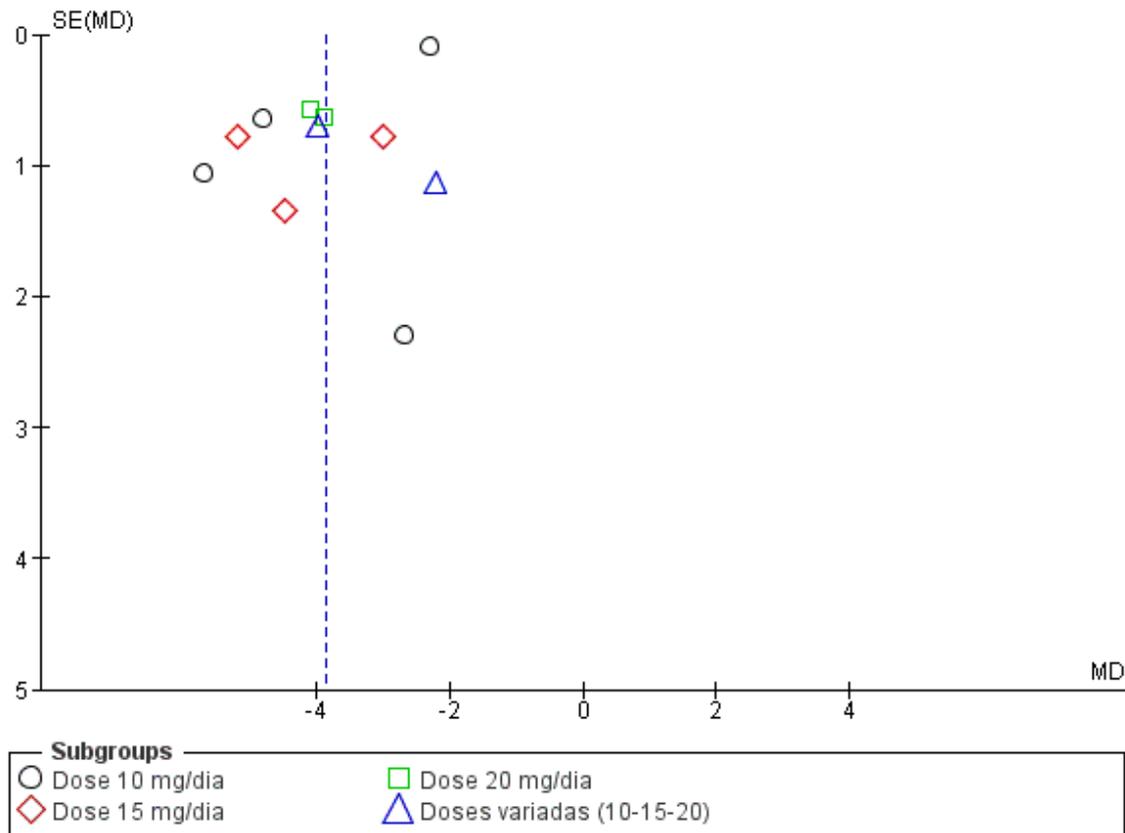
Figura 4. Meta-análise comparativa entre sibutramina e placebo na redução do peso corporal.



Como limitações desta meta-análise, após a inserção do estudo de **Caterson et al., 2012 (45)**, que é o estudo de maior peso/amostra na meta-análise, houve heterogeneidade estatística alta e significativa (83%, $p < 0,0001$). Ademais, todos os estudos incluídos mostraram um efeito positivo no tratamento, o que sugere viés de publicação. O *funnel plot* para avaliação do viés de publicação está apresentado na **Figura 5**, sendo possível inferir falta de simetria, o que sugere a presença de viés de publicação. Considerando que grande parte dos estudos foi financiado por empresas farmacêuticas, sendo que em alguns deles não houve detalhamento do nível de envolvimento do financiador no estudo, há uma probabilidade maior de publicação de resultados positivos.



Figura 5. Funnel plot referente aos 11 estudos incluídos na meta-análise.

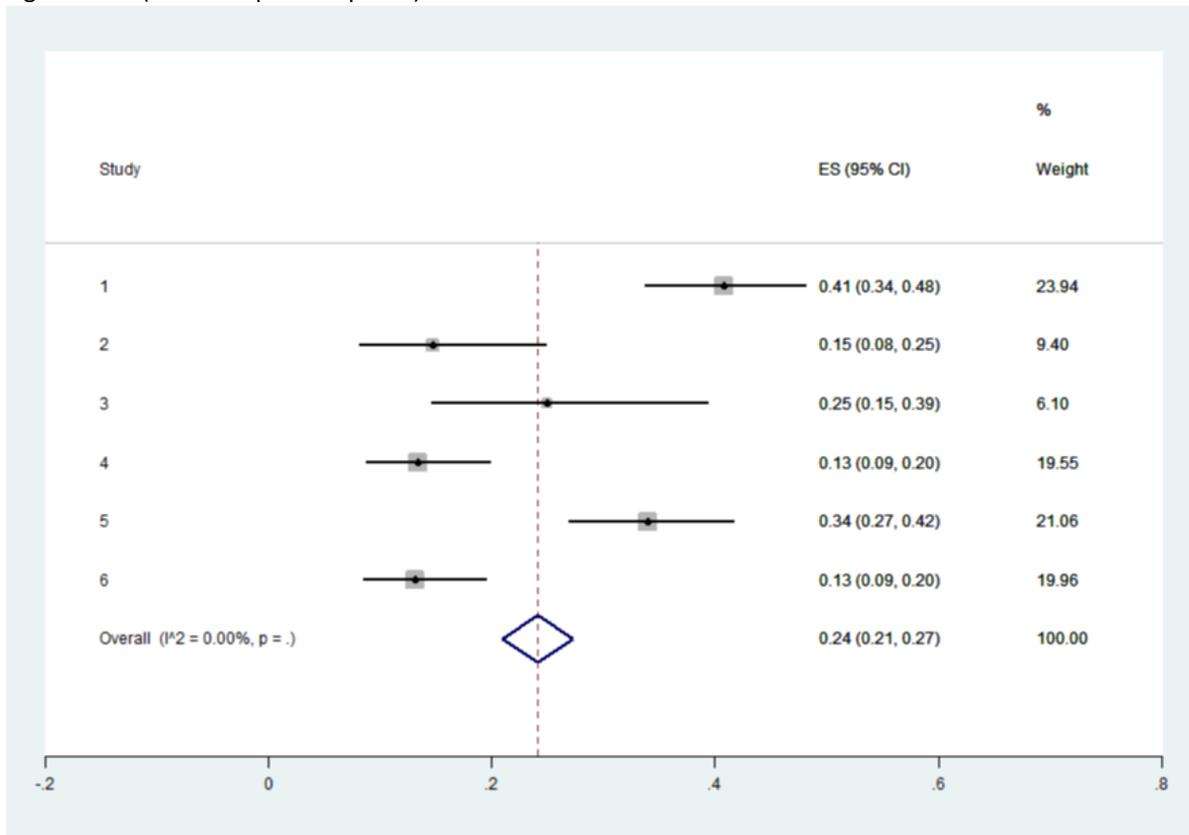


4.3.3.2. DESFECHO DE PERDA DE PESO CLINICAMENTE SIGNIFICANTE (> 10%)

Como a perda de peso contínua pode não ser clinicamente significativa, uma vez que a mesma depende do peso corpóreo inicial do indivíduo. Dessa forma, optou-se por utilizar a meta-análise da revisão de **Rucker et al., 2007** (13) para o desfecho de perda de peso significativa (>10%). Por se tratar de um desfecho dicotômico, optou-se por realizar uma meta-análise de proporção para os grupos intervenção e controle (Figura 6 e 7).



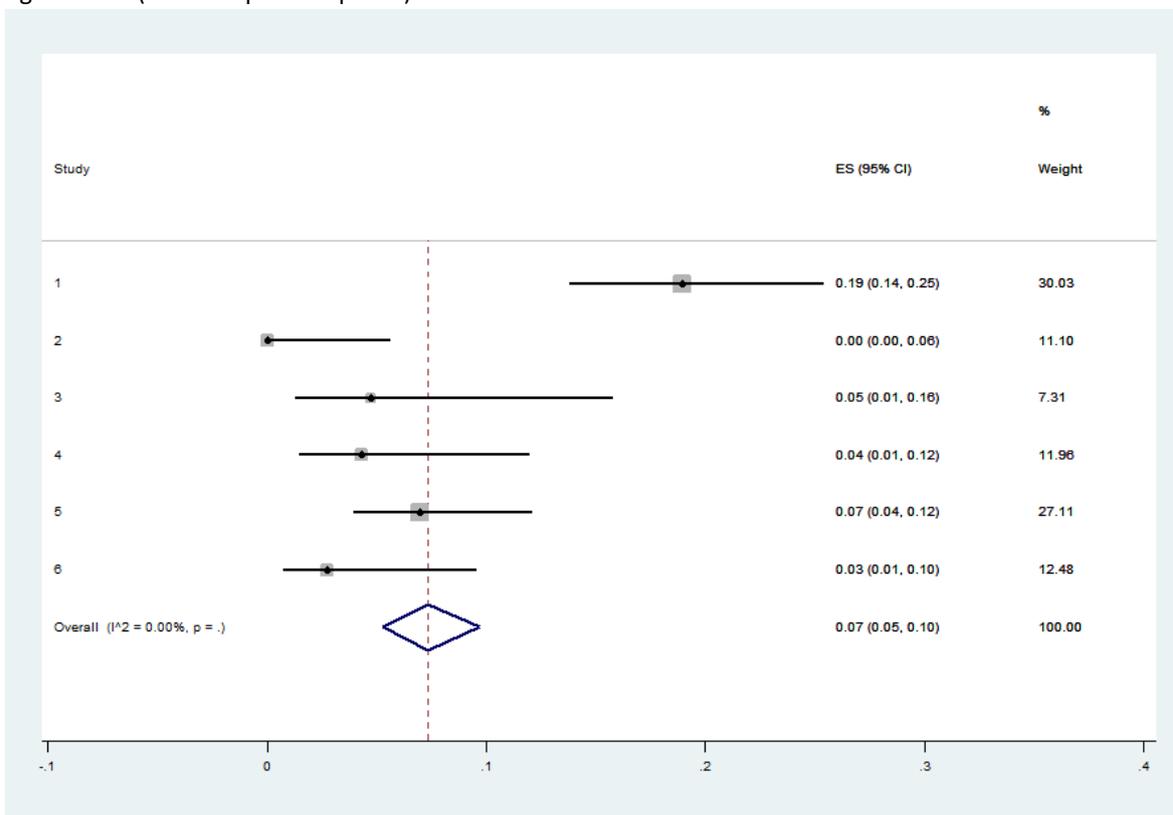
Figura 6. Gráfico da meta-análise de proporção do grupo intervenção para o desfecho de perda de peso significativa (> 10% do peso corpóreo).



*Estudo 1: Hauner et al., 2004; Estudo 2: McNulty et al., 2003; Estudo 3: Sanches-Reyer et al., 2004; Estudo 4: McMahan et al., 2000; Estudo 5: Smith et al., 2001; Estudo 6: McMahan et al., 2002.



Figura 7. Gráfico da meta-análise de proporção do grupo controle para o desfecho de perda de peso significativa (>10% do peso corpóreo).



* Estudo 1: Hauner et al., 2004; Estudo 2: McNulty et al., 2003; Estudo 3: Sanches-Reyer et al., 2004; Estudo 4: McMahon et al., 2000; Estudo 5: Smith et al., 2001; Estudo 6: McMahon et al., 2002.

4.4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi conduzida uma avaliação econômica do tipo árvore de decisão (**Figura 8**) com o objetivo de avaliar o custo-efetividade da sibutramina em comparação com o tratamento clínico convencional, em adultos com obesidade. A perspectiva adotada foi a do SUS, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde. O horizonte temporal utilizado foi de um ano (12 meses), sendo esse tempo limitado devido à falta de estudos com seguimentos maiores.

Os custos considerados na análise do uso da sibutramina para o tratamento de pacientes com obesidade foram restritos ao custo de aquisição dos medicamentos. O preço de aquisição dos medicamentos foi obtido pela média ponderada obtida no Banco de Preços em Saúde, na base do SIASG, para compras públicas administrativas, no período entre 01/04/2018 a 01/04/2019. Para estimar o custo do tratamento foram considerados a apresentação farmacêutica registrada na ANVISA, cápsula de 10 e 15 mg. A dose assumida foi aquela prevista na bula do medicamento, 10 ou 15 mg administrada por via oral (Quadro 6). Como não foram encontrados



dados na literatura sobre a frequência de uso de cada uma das posologias, optou-se por fazer a média do custo dos tratamentos nas diferentes posologias, totalizando um custo médio anual de R\$ 532,10.

Quadro 6. Custo da sibutramina para o tratamento de pacientes com obesidade.

Apresentações de sibutramina	Posologia da sibutramina	Quantidade de comprimidos por mês	Custo por paciente mês*	Custo por paciente ano*
Cápsula de 10 mg	10 mg/dia	30	R\$ 41,988	R\$ 503,856
Cápsula de 15 mg	15 mg/dia	30	R\$ 46,695	R\$ 560,340

*Média ponderada obtida na Base SIASG, para compras públicas administrativas, no período entre 01/04/2018 a 01/04/2019.

Não foram encontrados no SIGTAP procedimentos relacionados ao tratamento convencional, dieta e exercício físico, assim, estes custos foram considerados como nulos. O desfecho de efetividade considerado na avaliação foi a proporção de pacientes que alcançou a perda de pelo menos 10% do peso corpóreo, retirados da meta-análise de proporção dos estudos incluídos na revisão de **Rucker et al., 2007 (13) (Figuras 6 e 7)**.

Assim, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 3.130,00 para que um paciente alcance uma redução de pelo menos 10% no peso corpóreo, em relação ao tratamento convencional (Figura 8 e Quadro 7).

Figura 8. Árvore de decisão da avaliação econômica da sibutramina para pacientes obesos.

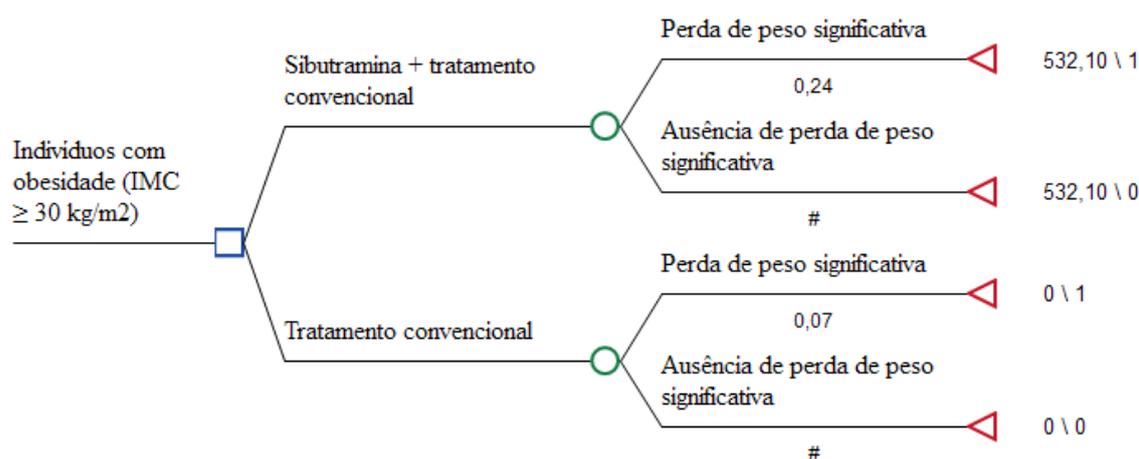
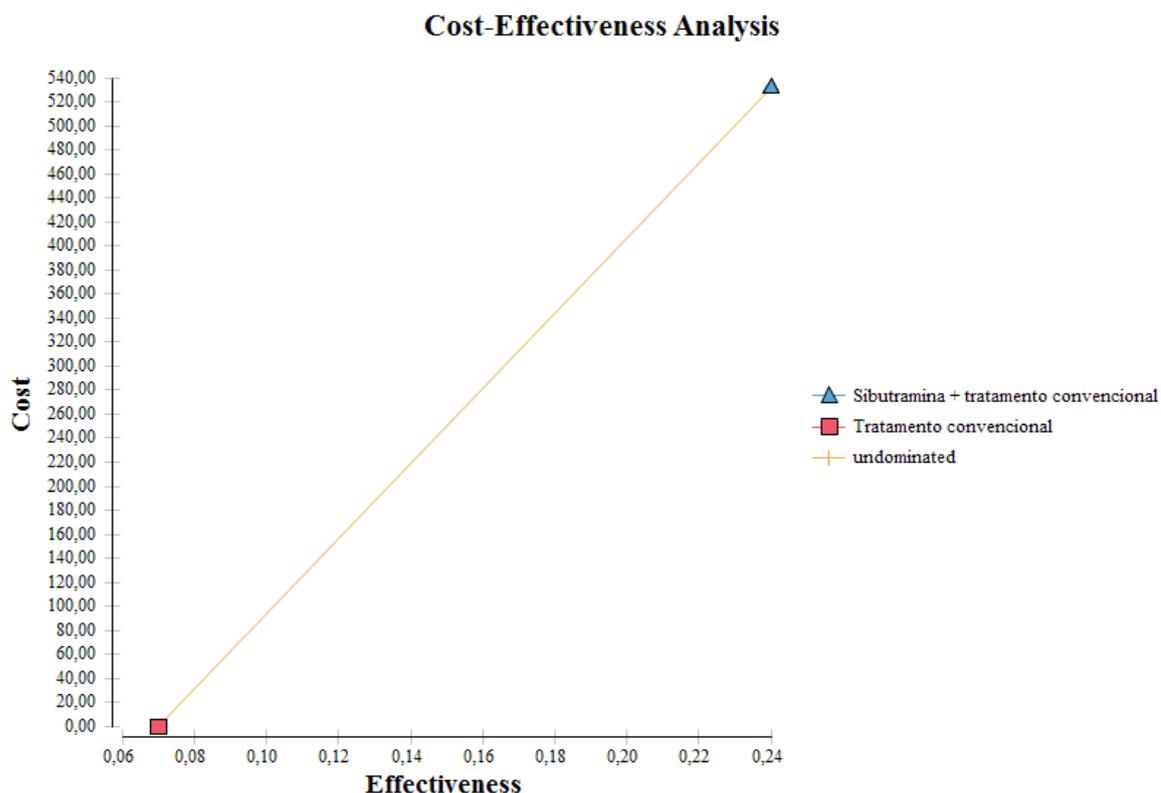




Figura 9. Avaliação de custo-efetividade da sibutramina para pacientes obesos.



Quadro 7. Custo-efetividade da sibutramina em comparação com o cuidado convencional, em horizonte temporal de 12 meses (1 ano).

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade (% de pessoas que alcançaram perda de peso > 10% do peso corpóreo)	Efetividade incremental	RCEI
Convencional	R\$ 0,00	R\$ 532,10	0,07	0,17	R\$ 3.130,00
Sibutramina	R\$ 532,10*		0,24		

* Média do custo dos tratamentos nas posologias de 10 e 15 mg.

4.5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o Ministério da Saúde referente à incorporação do medicamento sibutramina para o tratamento de pacientes com obesidade, foi realizada a análise de impacto orçamentário. Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento.



Os dados de prevalência de obesidade foram extraídos da Pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico de 2017 (VIGITEL - 2017). Estas prevalências foram aplicadas aos números de população estimada pelo IBGE para os anos de 2020 a 2024, de acordo com as faixas etárias (**Quadro 8**).

Quadro 8. Cálculo do número de pacientes com obesidade ao longo dos anos.

Faixas etárias	% da população brasileira obesa	População obesa em 2020	População obesa em 2021	População obesa em 2022	População obesa em 2023	População obesa em 2024
18-24	0,092	2.181.328	2.148.595	2.110.482	2.071.673	2.034.200
25-34	0,165	5.641.562	5.634.233	5.632.542	5.632.018	5.625.362
35-44	0,223	7.276.383	7.369.735	7.444.087	7.499.678	7.538.141
45-54	0,233	6.120.982	6.216.909	6.321.493	6.435.211	6.558.128
55-64	0,226	4.664.867	4.781.153	4.892.848	4.998.519	5.096.182

Como não foram encontrados dados na literatura sobre a porcentagem de indivíduos que utilizam a posologia de 10 e 15 mg por dia, optou-se por fazer três cenários, um no qual todos os indivíduos utilizavam a posologia de 10 mg por dia, outro em que metade dos participantes utilizava a posologia de 10 mg e outro em que todos os participantes utilizavam 15 mg/dia (Quadros 9, 10 e 11).

A análise foi realizada para um horizonte temporal de 5 anos, assumindo-se um *market share* inicial de 30% para a sibutramina, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 50% no quinto ano. Optou-se por uma *market share* menor, mesmo não existindo outro medicamento disponível no SUS para redução de peso em pacientes obesos, visto que a sibutramina apresenta muitas restrições de uso, tais como: pacientes com histórico de diabetes mellitus tipo 2 com pelo menos um outro fator de risco, pacientes com história de doença arterial coronariana, pacientes com hipertensão controlada inadequadamente, entre outros (Quadros 9, 10 e 11).

Quadro 9. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 1 (todos os pacientes usando a posologia de 10 mg/dia).

Cenário 1 - Todos os pacientes usando 10 mg/dia					
Faixas etárias	Custo do ano de 2020	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024
18-24	R\$ 329.722.616,46	R\$ 378.903.812,38	R\$ 425.351.556,65	R\$ 469.721.279,96	R\$ 512.471.854,97
25-34	R\$ 852.760.387,88	R\$ 993.594.658,26	R\$ 1.135.195.993,48	R\$ 1.276.976.786,58	R\$ 1.417.186.279,81
35-44	R\$ 1.099.874.730,10	R\$ 1.299.649.858,15	R\$ 1.500.299.067,48	R\$ 1.700.441.089,90	R\$ 1.899.068.905,51
45-54	R\$ 925.228.016,30	R\$ 1.096.349.379,41	R\$ 1.274.048.859,32	R\$ 1.459.088.888,50	R\$ 1.652.176.006,04
55-64	R\$ 705.126.387,80	R\$ 843.154.369,36	R\$ 986.116.287,24	R\$ 1.133.340.168,89	R\$ 1.283.870.945,95
Total	R\$ 3.912.712.138,54	R\$ 4.611.652.077,57	R\$ 5.321.011.764,16	R\$ 6.039.568.213,83	R\$ 6.764.773.992,28



Quadro 10. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 2 (50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg).

Cenário 2 - Todos os pacientes usando 15 mg/dia					
Faixas etárias	Custo do ano de 2020	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024
18-24	R\$ 348.204.139,23	R\$ 400.142.026,21	R\$ 449.193.246,86	R\$ 496.049.969,88	R\$ 541.196.788,54
25-34	R\$ 900.559.082,10	R\$ 1.049.287.356,85	R\$ 1.198.825.691,74	R\$ 1.348.553.543,45	R\$ 1.496.622.021,20
35-44	R\$ 1.161.524.610,48	R\$ 1.372.497.479,88	R\$ 1.584.393.424,33	R\$ 1.795.753.753,16	R\$ 2.005.515.001,28
45-54	R\$ 977.088.646,40	R\$ 1.157.801.657,79	R\$ 1.345.461.500,79	R\$ 1.540.873.343,56	R\$ 1.744.783.327,90
55-64	R\$ 744.649.941,04	R\$ 890.414.629,63	R\$ 1.041.389.810,20	R\$ 1.196.865.844,98	R\$ 1.355.834.132,37
Total	R\$ 4.132.026.419,24	R\$ 4.870.143.150,36	R\$ 5.619.263.673,92	R\$ 6.378.096.455,03	R\$ 7.143.951.271,29

Quadro 11. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 3 (todos os pacientes usando a posologia de 15 mg/dia).

Cenário 2 - 50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg					
Faixas etárias	Custo do ano de 2020	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024
18-24	R\$ 366.685.661,99	R\$ 421.380.240,05	R\$ 473.034.937,07	R\$ 522.378.659,80	R\$ 569.921.722,10
25-34	R\$ 948.357.776,32	R\$ 1.104.980.055,43	R\$ 1.262.455.390,01	R\$ 1.420.130.300,31	R\$ 1.576.057.762,60
35-44	R\$ 1.223.174.490,86	R\$ 1.445.345.101,61	R\$ 1.668.487.781,18	R\$ 1.891.066.416,42	R\$ 2.111.961.097,05
45-54	R\$ 1.028.949.276,49	R\$ 1.219.253.936,16	R\$ 1.416.874.142,27	R\$ 1.622.657.798,62	R\$ 1.837.390.649,76
55-64	R\$ 784.173.494,29	R\$ 937.674.889,90	R\$ 1.096.663.333,16	R\$ 1.260.391.521,06	R\$ 1.427.797.318,78
Total	R\$ 4.351.340.699,94	R\$ 5.128.634.223,16	R\$ 5.917.515.583,68	R\$ 6.716.624.696,22	R\$ 7.523.128.550,29

Com isso, nestes três cenários a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da sibutramina estaria entre R\$ 3.912.712.138,54 a R\$ 4.351.340,699,94 bilhões no primeiro ano de incorporação. Após cinco anos de incorporação esses valores poderiam variar de R\$ 26.649.718.186,38 a R\$ 29.637.243.753,29.

Contudo, sabe-se que a sibutramina apresenta importantes contraindicações de uso, dessa forma, optou-se por realizar mais três cenários, cada um excluindo as seguintes populações:

- Com doenças cardiovasculares (exceto hipertensão arterial) - prevalência de 9% (47) (Quadro 12),
- Com diabetes e hipertensão arterial – prevalência de 19,5% (48) (Quadro 13),
- Com hipertensão arterial descontrolada – prevalência de 17,1% (49) (Quadro 14),

Estes cenários foram estimados utilizando os custos médios do tratamento com a sibutramina de 10 e 15 mg e o mesmo *Market Share* proposto nos cenários anteriores (de 30% a 50%).



Quadro 12. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 4 (50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg com população sem doença cardiovascular excluindo hipertensão).

Cenário 4 - 50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg com população sem doença cardiovascular excluindo hipertensão					
Faixas etárias	Custo do ano de 2020	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024
18-24	R\$ 316.865.766,70	R\$ 364.129.243,85	R\$ 408.765.854,64	R\$ 451.405.472,59	R\$ 492.489.077,57
25-34	R\$ 819.508.764,71	R\$ 954.851.494,73	R\$ 1.090.931.379,49	R\$ 1.227.183.724,54	R\$ 1.361.926.039,30
35-44	R\$ 1.056.987.395,53	R\$ 1.248.972.706,69	R\$ 1.441.798.016,14	R\$ 1.634.135.915,37	R\$ 1.825.018.651,17
45-54	R\$ 889.150.668,22	R\$ 1.053.599.508,59	R\$ 1.224.369.965,72	R\$ 1.402.194.742,64	R\$ 1.587.752.828,39
55-64	R\$ 677.631.446,35	R\$ 810.277.312,96	R\$ 947.664.727,28	R\$ 1.089.147.918,93	R\$ 1.233.809.060,45
Total	R\$ 3.760.144.041,51	R\$ 4.431.830.266,83	R\$ 5.113.529.943,27	R\$ 5.804.067.774,07	R\$ 6.500.995.656,87

Quadro 13. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 5 (50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg com população sem diabetes e hipertensão).

Cenário 5 - 50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg com população sem diabetes e hipertensão					
Faixas etárias	Custo do ano de 2020	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024
18-24	R\$ 280.304.332,08	R\$ 322.114.331,10	R\$ 361.600.563,72	R\$ 399.320.225,76	R\$ 435.663.414,77
25-34	R\$ 724.950.061,09	R\$ 844.676.322,26	R\$ 965.054.681,85	R\$ 1.085.585.602,48	R\$ 1.204.780.727,07
35-44	R\$ 935.027.311,43	R\$ 1.104.860.471,31	R\$ 1.275.436.706,59	R\$ 1.445.581.771,29	R\$ 1.614.439.576,03
45-54	R\$ 786.556.360,35	R\$ 932.030.334,52	R\$ 1.083.096.508,14	R\$ 1.240.403.041,56	R\$ 1.404.550.578,96
55-64	R\$ 599.443.202,54	R\$ 716.783.776,85	R\$ 838.318.797,21	R\$ 963.477.005,21	R\$ 1.091.446.476,56
Total	R\$ 3.326.281.267,49	R\$ 3.920.465.236,04	R\$ 4.523.507.257,51	R\$ 5.134.367.646,30	R\$ 5.750.880.773,39

Quadro 14. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no cenário 6 (50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg com população sem hipertensão descontrolada).

Cenário 6 - 50% utilizava 10 mg e 50% utilizava 15 mg com população sem hipertensão descontrolada					
Faixas etárias	Custo do ano de 2020	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024
18-24	R\$ 288.661.231,42	R\$ 331.717.739,73	R\$ 372.381.201,65	R\$ 411.225.425,03	R\$ 448.652.137,70
25-34	R\$ 746.563.479,06	R\$ 869.859.218,83	R\$ 993.826.498,45	R\$ 1.117.950.887,52	R\$ 1.240.699.655,58
35-44	R\$ 962.903.902,09	R\$ 1.137.800.410,82	R\$ 1.313.462.148,77	R\$ 1.488.679.861,37	R\$ 1.662.571.936,06
45-54	R\$ 810.006.487,86	R\$ 959.817.574,31	R\$ 1.115.387.584,16	R\$ 1.277.384.001,81	R\$ 1.446.425.378,83
55-64	R\$ 617.314.801,12	R\$ 738.153.727,96	R\$ 863.312.152,65	R\$ 992.201.785,49	R\$ 1.123.986.495,73
Total	R\$ 3.425.449.901,55	R\$ 4.037.348.671,65	R\$ 4.658.369.585,68	R\$ 5.287.441.961,22	R\$ 5.922.335.603,90

Com isso, nestes três outros cenários a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da sibutramina estaria entre R\$ 3.326.281.267,49 a R\$ 3.760.144.041,51 bilhões no primeiro ano de incorporação. Após cinco anos de incorporação esses valores poderiam variar de R\$ 22.655.502.180,72 a R\$ R\$ 25.610.567.682,55 bilhões de reais.



4.5.1. LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Ressalta-se que o impacto orçamentário apresenta importantes limitações, uma vez que não considerou como elegível a população com contraindicação prevista em bula nem a proporção de pacientes que utilizam a posologia de 10 e 15 mg de sibutramina, devido ao fato de esses dados não estarem disponíveis na literatura.

4.5.2 AVALIAÇÕES ADICIONAIS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Após a apreciação inicial, o Plenário da Conitec solicitou uma nova avaliação de impacto orçamentário da incorporação da sibutramina, com a perspectiva de inserir critérios de exclusão de pacientes e descontinuação do tratamento.

Inicialmente, foi realizada a atualização dos dados da população elegível e preços do medicamento. Optou-se por utilizar o menor preço de compra pública praticado nos seis meses anteriores à consulta, na perspectiva de que em caso de incorporação da tecnologia, os preços tenderiam a reduzir. Essa metodologia é diferente da adotada nos cenários anteriores que utilizaram a média ponderada dos preços encontrados nas bases. Na busca de preços nos registros de compras públicas no Brasil realizada em 02/10/19, foi observado que o menor preço unitário da sibutramina 10 mg de R\$ 0,56 em compra realizada pelo Consórcio Intermunicipal do Vale do Rio Caí (CIS-CAI), município de Montenegro-RS, em 27/08/2019, e o menor preço unitário da sibutramina 15 mg foi de R\$ 0,59 em compra realizada pelo município de São Manuel-SP, em 30/07/2019. Esses valores foram utilizados para estimar o custo de tratamento anual com o medicamento (Quadro 15) que foi utilizado em todos os cenários das novas Avaliações de Impacto Orçamentário.

Quadro 15. Custo da sibutramina para o tratamento de pacientes com obesidade.

Apresentação	Posologia	Quantidade de cápsulas por ano	Custo por paciente ano*
Cápsula de 10 mg	10 mg/dia	365	R\$ 204,40
Cápsula de 15 mg	15 mg/dia	365	R\$ 215,35

*Utilizado o menor preço de compra pública no período de 02/04/2019 a 02/10/2019, via banco de preços em saúde (BPS/SIASG). Acesso em [02/10/2019] [Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>].

Para a estimativa da população elegível nos novos cenários foram utilizados os dados provenientes do relatório VIGITEL 2018, mais atual, e as estimativas populacionais do IBGE da população com idade superior a 18 anos e inferior a 65 anos esperadas para os anos de 2020 a 2024 (Quadro 16).



Quadro 16. Cálculo do número de pacientes com obesidade ao longo dos anos.

Faixas etárias	% da população brasileira obesa	População obesa em 2020	População obesa em 2021	População obesa em 2022	População obesa em 2023	População obesa em 2024
18-24	0,074	1.754.547	1.728.217	1.697.561	1.666.346	1.636.204
25-34	0,180	6.154.431	6.146.436	6.144.591	6.144.020	6.136.759
35-44	0,232	7.570.048	7.667.168	7.744.521	7.802.356	7.842.371
45-54	0,240	6.304.874	6.403.683	6.511.409	6.628.544	6.755.153
55-64	0,246	5.077.687	5.204.264	5.325.843	5.440.866	5.547.172
Total	-	26.861.587	27.149.768	27.423.925	27.682.131	27.917.659

Com base nas estimativas de população e custo de tratamento atualizados foram recalculados os seis cenários previamente descritos (Cenários 1 a 6), utilizando as mesmas premissas adotadas anteriormente. Esses novos cenários são apresentados como Cenários 7, 8, 9, 10, 11 e 12 (Quadro 17).

Quadro 17. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina nos Cenário 7, 8, 9, 10, 11 e 12 (reprodução dos Cenários 1 a 6 com novos preços e população).

Ano	Cenário 7	Cenário 8	Cenário 9	Cenário 10	Cenário 11	Cenário 12
2020	R\$ 1.646.401.927,78	R\$ 1.690.501.979,42	R\$ 1.734.602.031,06	R\$ 1.538.356.801,27	R\$ 1.360.854.093,43	R\$ 1.394.664.133,02
2021	R\$ 1.941.363.446,83	R\$ 1.993.364.253,45	R\$ 2.045.365.060,06	R\$ 1.813.961.470,64	R\$ 1.604.658.224,02	R\$ 1.644.525.509,09
2022	R\$ 2.241.053.026,24	R\$ 2.301.081.232,30	R\$ 2.361.109.438,36	R\$ 2.093.983.921,40	R\$ 1.852.370.392,00	R\$ 1.898.392.016,65
2023	R\$ 2.544.863.397,37	R\$ 2.613.029.381,23	R\$ 2.681.195.365,08	R\$ 2.377.856.736,92	R\$ 2.103.488.651,89	R\$ 2.155.749.239,51
2024	R\$ 2.851.617.987,86	R\$ 2.928.000.612,54	R\$ 3.004.383.237,21	R\$ 2.664.480.557,41	R\$ 2.357.040.493,09	R\$ 2.415.600.505,34
Total	R\$ 11.225.299.786,09	R\$ 11.525.977.458,93	R\$ 11.826.655.131,77	R\$ 10.488.639.487,63	R\$ 9.278.411.854,44	R\$ 9.508.931.403,62

A estimativa de impacto orçamentário com a aplicação dos novos valores de custo de tratamento com sibutramina e de população (Cenários 7 a 12) resultaram em uma redução de aproximadamente 60% do impacto orçamentário estimado nos Cenários 1 a 6. Essa grande diferença se deve principalmente à utilização do menor preço de compra pública e não a média ponderada das compras públicas. Ainda assim, a estimativa do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina no SUS permanece bastante elevado, variando entre, aproximadamente, R\$ 9,28 bilhões (Cenário 11) e R\$ 11,83 bilhões (Cenário 9) após cinco anos de incorporação.

Posteriormente, foram criados mais três cenários com novas premissas. Para todos foi assumido que pacientes submetidos a cirurgias de redução do estômago no período avaliado na AIO não seriam elegíveis para o tratamento com sibutramina. Para estimar esse número de pacientes foi realizada uma consulta no DATASUS utilizando o *software* TABWIN pelo número de



procedimentos relacionados à redução de estômago obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (04.07.01.038-6 - CIRURGIA BARIÁTRICA POR VIDEOLAPAROSCOPIA; 04.07.01.017-3 - GASTROPLASTIA C/ DERIVACAO INTESTINAL; 04.07.01.018-1 - GASTROPLASTIA VERTICAL COM BANDA; 04.07.01.012-2 - GASTRECTOMIA C/ OU S/ DESVIO DUODENAL; 04.07.01.036-0 - GASTRECTOMIA VERTICAL EM MANGA (SLEEVE)), todos relacionados aos CID-10 de obesidade (E660, E662, E668 e E669), nos anos de 2008 a 2018. A partir do número de procedimentos aferidos em cada ano foi traçada a tendência do número de procedimentos estimados para os anos do horizonte temporal por regressão linear (Figura 10).

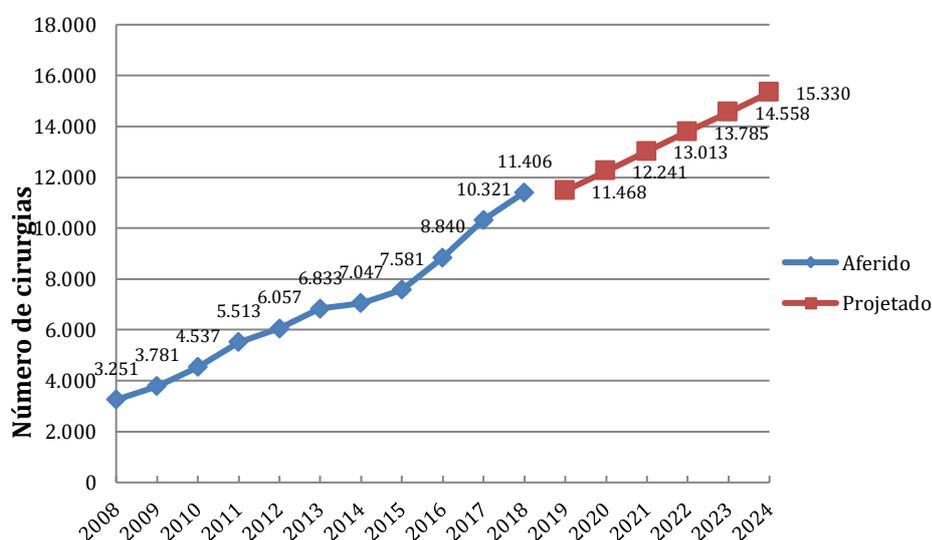


Figura 10. Procedimentos de redução de estômago aferidos e projetados.

Também foi assumido nos próximos três cenários que a proporção de utilização de sibutramina foi de 11,9% com a apresentação de 10 mg e de 88,1% com a apresentação de 15 mg, segundo dados de consumo no Brasil.

Outras premissas adotadas nos três cenários foram:

- Período máximo de tratamento de 2 anos, como previsto em Bula;
- Exclusão dos pacientes sem “perda de peso significativa” (> 10% do peso corpóreo) segundo a efetividade de 17% da sibutramina utilizada na análise de custo-efetividade;
- Taxa de persistência de 8% por ano na utilização de sibutramina, de acordo com o estudo de Padwal e colaboradores (2007) (52);



- Difusão de mercado de 100% em todos os anos.

Além de todas as premissas apresentadas, devido às contraindicações de uso da sibutramina, os novos cenários assumem as seguintes considerações:

- **Cenário 13** - população sem doença cardiovascular (DCV) excluindo hipertensão arterial (DCV = 9) (47);
- **Cenário 14** - população sem diabetes e hipertensão arterial (HA) (diabetes e HA = 19,5%) (48);
- **Cenário 15** - população sem hipertensão arterial descontrolada (HA descontrolada = 17,1%) (50).

Os Quadros 18, 19 e 20 apresentam a estimativa de impacto orçamentário da sibutramina de acordo com as premissas adotadas nos cenários 13, 14 e 15, respectivamente. O impacto orçamentário foi estimado em, aproximadamente, R\$ 6,35 bilhões no Cenário 13, R\$ 5,62 bilhões no Cenário 14 e R\$ 5,79 bilhões no Cenário 15.

Quadro 18. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina nos Cenário 13.

Cenário 13 - População sem doença cardiovascular excluindo hipertensão			
Ano	População obesa sem DCV	População elegível*	Impacto orçamentário
2020	24.432.905	24.432.905	R\$ 5.229.788.863,59
2021	24.694.447	4.415.136	R\$ 945.046.300,24
2022	24.943.227	293.242	R\$ 62.767.615,97
2023	25.177.492	276.557	R\$ 59.196.227,98
2024	25.391.119	253.452	R\$ 54.250.690,43
Total em 5 anos			R\$ 6.351.049.698,21

Legenda: DCV- doença cardiovascular. *Cálculo da população considerando a exclusão de pacientes pela restrição a dois anos de tratamento, a efetividade e a persistência no uso da sibutramina.

Quadro 19. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina nos Cenário 14.

Cenário 14 - População sem diabetes e hipertensão arterial			
Ano	População obesa sem diabetes e HA	População elegível*	Impacto orçamentário
2020	21.613.724	21.613.724	R\$ 4.626.351.687,02
2021	21.845.088	3.905.697	R\$ 836.002.496,36
2022	22.065.163	259.407	R\$ 55.525.198,74
2023	22.272.397	244.647	R\$ 52.365.893,99
2024	22.461.375	224.208	R\$ 47.990.995,38
Total em 5 anos			R\$ 5.618.236.271,50

Legenda: HA- hipertensão arterial. *Cálculo da população considerando a exclusão de pacientes pela restrição a dois anos de tratamento, a efetividade e a persistência no uso da sibutramina.



Quadro 20. Cálculo do impacto orçamentário da incorporação da sibutramina nos Cenário 15.

Cenário 15 - População sem hipertensão arterial descontrolada			
Ano	População obesa sem HA descontrolada	População elegível*	Impacto orçamentário
2020	22.258.108	22.258.108	R\$ 4.764.280.184,52
2021	22.496.370	4.022.140	R\$ 860.926.794,39
2022	22.723.006	267.140	R\$ 57.180.608,39
2023	22.936.418	251.941	R\$ 53.927.113,18
2024	23.131.030	230.892	R\$ 49.421.782,82
Total em 5 anos			R\$ 5.785.736.483,32

Legenda: HA- hipertensão arterial. *Cálculo da população considerando a exclusão de pacientes pela restrição a dois anos de tratamento, a efetividade e a persistência no uso da sibutramina.

Com os resultados dos Cenários 13, 14 e 15 é possível observar que a incorporação da sibutramina no SUS tem elevado impacto orçamentário, mesmo considerando condições para descontinuação e restrições de uso. Além disso, é válido salientar que a descontinuação para pacientes que atinjam dois anos de tratamento ou não apresentam resposta adequada pode ser de difícil implementação e a taxa de persistência advinda do estudo observacional de Padwal e colaboradores (2007) (52) pode não representar a realidade do cenário brasileiro.

4.6. DA EVIDÊNCIA À DECISÃO

Os dados de eficácia e segurança, as análises econômicas e as discussões sobre o uso do medicamento no contexto do SUS foram sumarizados na tabela EtD (do Inglês – *Evidence to Decision*), e pode ser visualizada na Tabela abaixo.

Tabela 2. Tabela evidence to decision (EtD) para julgamento sobre a incorporação da sibutramina.

RESUMO – PRINCIPAIS DOMÍNIOS PARA DECISÃO

Qual a eficácia e segurança da sibutramina na perda de peso em indivíduos adultos com obesidade?	
POPULAÇÃO:	Indivíduos ≥ 18 anos com diagnóstico de obesidade com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m^2 com ou sem comorbidades.
INTERVENÇÃO:	Sibutramina.
COMPARADOR:	Placebo ou orlistate.
DESFECHOS PRINCIPAIS	Perda de peso, redução da circunferência abdominal, redução do IMC.
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS).



PROBLEMA

O problema é uma prioridade?

- A obesidade é um problema de saúde pública mundial;
- A prevalência de obesidade no Brasil varia entre 9 a 23%, a depender da faixa etária;
- Sem diferença entre os sexos.

EFEITOS DESEJÁVEIS

Quão substanciais são os efeitos desejáveis?

- Maior redução de peso nos participantes em uso da sibutramina em relação ao placebo;
- Em relação aos desfechos redução de IMC, a sibutramina também foi mais eficaz quando comparada ao controle na maioria dos estudos;
- Para o desfecho de redução da circunferência abdominal, avaliado por seis ECR, dois estudos relataram superioridade da sibutramina em relação ao seu comparador.

EFEITOS INDESEJÁVEIS

Quão substanciais são os efeitos indesejados?

- A sibutramina apresenta maior número de eventos adversos quando comparada ao controle;
- Para o desfecho de redução da circunferência abdominal, avaliado por seis ECR, um dos estudos não encontrou diferença estatisticamente significante entre a sibutramina e o controle.

CERTEZA NA EVIDÊNCIA

Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?

A qualidade geral da evidência é **moderada**. Segue o julgamento para desfechos específicos:

- Evidência muito baixa que aumenta a perda de peso (kg) em estudos gerais e especificamente naqueles com dose de 10 mg/dia de sibutramina;
- Moderada evidência que aumenta a perda de peso (kg) em estudos que avaliam as doses de 15 mg, 20 mg e estudos com doses variadas de 10, 15 e 20 mg.

VALORES E PREFERÊNCIAS DOS PACIENTES

Há incerteza importante sobre a variabilidade de quanto as pessoas valoram os principais desfechos?

- A sibutramina é um medicamento oral de fácil administração;
- Nenhum medicamento disponível no SUS para a perda de peso em pacientes obesos.

BALANÇO ENTRE EFEITOS (RISCOS E BENEFÍCIOS)

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:

- Maior redução de peso nos participantes em uso da sibutramina em relação ao placebo;
- Em relação aos desfechos redução de IMC, a sibutramina também foi mais eficaz quando comparada ao controle (placebo, orlistate, nenhum medicamento) na maioria dos estudos;
- Para o desfecho de redução da circunferência abdominal, avaliado por seis ECR, dois estudos relataram superioridade da sibutramina em relação ao seu comparador (placebo, orlistate, nenhum medicamento).
- A sibutramina apresenta maior número de eventos adversos quando comparada ao controle;



- Para o desfecho de redução da circunferência abdominal, avaliado por seis ECR, um dos estudos não encontrou diferença estatisticamente significativa entre a sibutramina e o controle (placebo, orlistate, nenhum medicamento).

NECESSIDADE DE RECURSOS (IMPACTO ORÇAMENTÁRIO)

Quão vultosos são os recursos requeridos (custos)?

Avaliação impacto orçamentário - **Valor base: média de preços pagos em compras federais no ano anterior – para posologia de 10 mg, valor anual de R\$ 503,856 e para a posologia de 15 mg, valor anual de R\$ 560,340**

Dois cenários, um no qual todos os pacientes usariam a posologia de 10 mg e o outro com todos os pacientes com posologia de 15 mg.

Market share: 30% / 35% / 40% /45%/ 50% (ano 1 ao ano 5)

- Somente população SUS.
- Ano 1: De R\$ 3,3 a 4,3 bilhões
- 5 anos: De R\$ 22,6 a R\$ 29,6 bilhões

Nova avaliação impacto orçamentário - **Valor base: menor preço de compra pública praticado entre 02/04/2019 a 02/10/2019 – para posologia de 10 mg, valor anual de R\$ 204,40 e para a posologia de 15 mg, valor anual de R\$ 215,35**

Seis cenários, no qual foram atualizados todos os cenários anteriores, considerando novos valores de preço já mencionados e novos cálculos da população elegível, considerando dados do VIGITEL 2018 e as estimativas populacionais do IBGE, de 2020 a 2024, entre os pacientes com idade de 18 a 65 anos.

Atualização dos cenários anteriores, ano 1 ao ano 5 (mantendo todas as premissas anteriores)

- Somente população SUS.
- Ano 1 : De R\$ 1,4 a 1,7 bilhões
- 5 anos: De R\$ 9,3 a R\$ 11,8 bilhões

Três cenários, considerando o preço e a população total já descrita, excluindo os pacientes que realizaram cirurgias de redução de estômago, segundo DATASUS, pacientes sem perda de peso significativa [($> 10\%$ do peso) 17%], taxa de persistência (8%) e difusão de mercado de 100%. Posteriormente, com estas novas premissas, foram ainda considerados: pacientes sem DCV (exceto hipertensão), pacientes sem diabetes e HA e pacientes sem HA descontrolada.

População sem DCV (exceto hipertensão)

- 5 anos: R\$ 6,3 bilhões

População sem diabetes e HA

- 5 anos: R\$ 5,6 bilhões

População sem HÁ descontrolada

- 5 anos: R\$ 5,8 bilhões



CUSTO-EFETIVIDADE

A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

- Eficácia da sibutramina na proporção de pacientes que alcançam a perda de peso significativa (> 10% do peso corpóreo) é de 0,24, enquanto a do tratamento convencional é de 0,07.
- Custo do tratamento mensal por paciente com sibutramina (SIASG): R\$ 532,10;
- Custo do tratamento mensal por paciente com tratamento convencional (SIGTAP): R\$ 0,00;
- Análise de custo-efetividade: custo incremental de R\$ 3.130,00 paciente-ano com a utilização da sibutramina.

EQUIDADE

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

- Sibutramina está aprovada em bula para tratamento da obesidade;
- Provavelmente, população com melhores condições financeiras já têm acesso ao tratamento;
- Nenhum medicamento disponível no SUS para a perda de peso em pacientes obesos.

ACEITABILIDADE

A intervenção é aceitável para os *stakeholders* chave?

Atualmente o SUS não disponibiliza nenhum medicamento para a perda de peso, assim pressupõem-se que o medicamento seja bem aceito, porém, vale ressaltar que o medicamento apresenta muitos efeitos adversos.

VIABILIDADE DE IMPLEMENTAÇÃO

A intervenção é viável de ser implementadas?

O medicamento é facilmente disponível em farmácias, por ser de administração oral, assim pode ser entregue diretamente ao paciente para autoadministração, mediante prescrição médica.



5 ANÁLISE CRÍTICA DO DOSSIÊ TÉCNICO APRESENTADO PELA ABESO

5.1. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

5.1.1. EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Quadro 23.

Quadro 21. Pergunta estruturada (PICOS) e elaborada pelo demandante

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 e eficácia
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados Ensaios clínicos controlados

Fonte: Abeso, 2019 (19).

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?

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, o demandante conduziu uma revisão de literatura 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 e do Caribe de Ciências da Saúde (LILACS) da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME); EMBASE e Ovid. Descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados na construção da estratégia de busca e está reproduzida na Figura 13 (52).

Além disso, foram realizadas buscas complementares no *International Network of Agencies for Health Technology Assessment/Centre for Reviews and Dissemination* (INAHTA/CRD); no *ClinicalTrials*; na lista de periódicos científicos CAPES/MCT e MEC e buscas manuais (19).

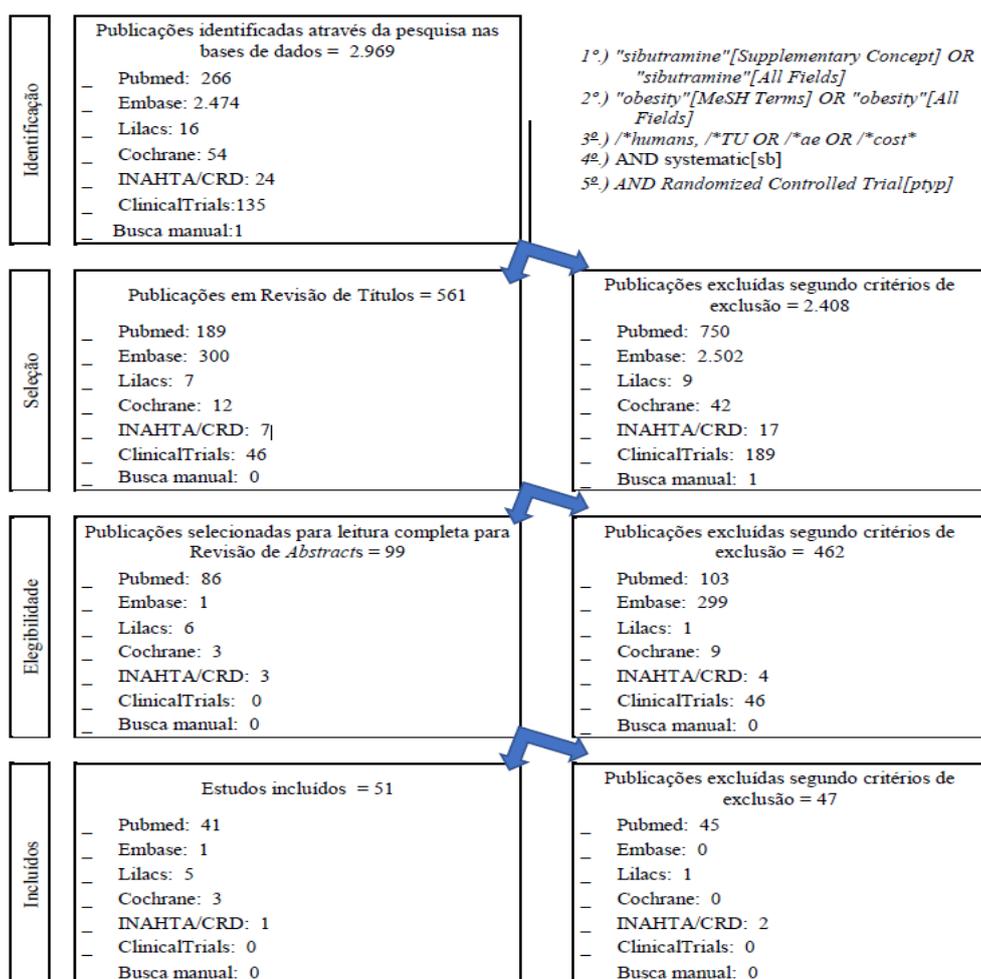
A seleção do demandante foi conduzida por dois revisores, que, após exclusão das duplicatas e leitura dos títulos e resumos, com posterior leitura completa dos artigos eleitos,



incluíram 51 estudos, sendo 10 revisões sistemáticas (RS) com meta-análise e 41 ensaios clínicos randomizados (ECR) (52).

Os critérios de inclusão considerados foram: RS de ECR com meta-análises e ECR, que avaliaram o uso terapêutico, os eventos adversos ou os custos da sibutramina; restringindo-se aos idiomas português, espanhol, inglês ou francês, sem restringir período, sexo ou grupos etários. Como critérios de exclusão, foram estabelecidos: 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 (52).

A estratégia de busca e o fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo demandante estão reproduzidos na Figura 13.



Fonte: Abeso, 2019 (52).

Figura 11. Estratégia de busca e fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo demandante



5.1.1.1. EVIDÊNCIAS COMPLEMENTARES INFORMADAS PELO DEMANDANTE

O demandante apresentou evidências acerca da eficácia e da segurança da sibutramina em pacientes adolescentes, com idade a partir de 12 anos. No entanto, o próprio demandante reconheceu em seu Dossiê que a sibutramina não possui indicação pelo fabricante para ser utilizada em adolescentes com obesidade e nem os considerou em sua pergunta de pesquisa (52). Desta forma, essas evidências não serão avaliadas neste relatório.

5.1.2. EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC

Considerando que a busca apresentada pelo demandante no Dossiê, para a pergunta avaliada neste relatório, não contemplou estudos de mundo real, a Secretaria-Executiva (SE) da Conitec identificou a necessidade de elaborar uma pergunta de estudo complementar, que incluísse os estudos de mundo real (Quadro 24).

Quadro 22. Pergunta estruturada (PICOS) elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec

População	Pacientes adultos com obesidade (IMC \geq 30 kg/m ²)
Intervenção	Sibutramina
Comparação	Tratamento disponível no SUS, sem ou com medicamentos, outros medicamentos ou placebo
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Efetividade, adesão, persistência e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de coortes concorrentes ou não concorrentes com dados de vida real e coortes concorrentes ou não concorrentes com dados de vida real

Pergunta - A sibutramina é efetiva e segura no tratamento de pacientes adultos com obesidade?

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca em julho de 2019, utilizando as seguintes plataformas de busca: MEDLINE (PubMed) e EMBASE (ANEXO 1).

5.1.2.1. ELEGIBILIDADE

Critérios de inclusão

- Revisões sistemáticas de coorte com dados de vida real e coortes concorrentes ou não concorrentes com dados de vida real;
- Restrição de idiomas (português, espanhol e inglês);
- Sem restrição de período ou sexo;



- Desfechos que avaliam a efetividade da intervenção por meio da redução de peso [dicotômico ($\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$) ou contínuo]; redução da circunferência abdominal e do IMC em relação às medidas iniciais no estudo (medida na linha de base).
- Desfechos que avaliam adesão, persistência e segurança.

Critérios de exclusão

- Pacientes com idade inferior a 18 anos;
- Pacientes com IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ ou com sobrepeso (IMC entre 25 e $29,9 \text{ kg/m}^2$);
- Ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e clínicos, randomizados ou não, registros de estudos, resumos de congressos, estudos de biologia molecular e relatos ou séries de casos.

Os estudos nos quais o objetivo principal da intervenção não era redução de peso, do IMC ou da circunferência abdominal, adesão, persistência e segurança foram incluídos, desde que apresentassem dados secundários para qualquer um destes desfechos.

Foram recuperadas 197 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 20 duplicatas, permaneceram 177 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 34 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma (ANEXO 2). Todas as fases da revisão sistemática foram realizadas por dois revisores e as divergências foram resolvidas por consenso. Este processo foi realizado utilizando o Rayyan®, um aplicativo da *Web* desenvolvido para identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos em uma revisão sistemática (53). Assim, foram incluídas três publicações (um estudo observacional concorrente e dois estudos observacionais não-concorrentes) (Quadro 25).

5.1.3. EVIDÊNCIA CONSIDERADA POR AMBAS AS BUSCAS

No Quadro 25 são apresentados os estudos considerados na avaliação do Dossiê Técnico, bem como os motivos de exclusão dos demais. Ao final, a SE da Conitec apreciou onze ECR incluídos pelo demandante e três estudos de vida real provenientes da busca complementar.



Quadro 23. Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela SE da Conitec

Incluído pelo demandante e acatado pela SE da Conitec		
Estudos	Título	Justificativa
Suplicy e col., 2014 (54)	<i>A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity</i>	Atendeu ao PICOS estabelecido pelo demandante
Derosa e col., 2010 (55)	<i>Sibutramine and L-Carnitine Compared to Sibutramine Alone on Insulin Resistance in Diabetic Patients</i>	
Early e col., 2007 (56)	<i>Sibutramine Plus Meal Replacement Therapy for Body Weight Loss and Maintenance in Obese Patients</i>	
Wadden e col., 2005 (57)	<i>Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity</i>	
Simone e col., 2005 (58)	<i>Effects of sibutramine-induced weight loss on cardiovascular system in obese subjects</i>	
Mathus-Vliegen e col., 2005 (59)	<i>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.</i>	
Appolinario e col., 2003 (37)	<i>A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder</i>	
Wirth e Krause, 2001 (60)	<i>Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial</i>	
Gokcel e col., 2001 (61)	<i>Effects of Sibutramine in Obese Female Subjects With Type 2 Diabetes and Poor Blood Glucose Control</i>	
Bray e col., 1999 (62)	<i>Sibutramine Produces Dose-Related Weight Loss</i>	
Bray e col., 1996 (28)	<i>A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial of Sibutramine</i>	
Incluído pela SE da Conitec		
Estudos	Título	Justificativa
Douglas e col., 2015 (46)	<i>The effectiveness of pharmaceutical interventions for obesity: Weight loss with orlistat and sibutramine in a United Kingdom population-based cohort</i>	Atendeu ao PICOS estabelecido pela SE da Conitec
Padwal e col., 2007 (63)	<i>Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort</i>	
Valsamakis e col., 2004 (64)	<i>Modest Weight Loss and Reduction in Waist Circumference after Medical Treatment Are Associated with Favorable Changes in Serum Adipocytokines</i>	
Excluído pela SE da Conitec		
Estudos	Título	Justificativa
Siebenhofer e col., 2016 (65)	<i>Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension (Review)</i>	Não atendeu ao PICOS estabelecido pelo demandante (pacientes adultos com obesidade e que não apresentem fatores de risco cardiovasculares, RS de ECR e ECR).
Ara e col., 2012 (66)*	<i>What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review</i>	
Gray e col., 2012 (36)*	<i>A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity</i>	
Johansson e col., 2009 (67)	<i>Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis</i>	
Neovius e col., 2008 (36)	<i>Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmaco-therapy for obesity: a systematic review and meta-analysis</i>	
Lindholm e col., 2008 (68)	<i>Effect of sibutramine on weight reduction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i>	



Horvath e col., 2008 (69)	<i>Long-term Effects of Weight-Reducing Interventions in Hypertensive Patients</i>
Rucker e col., 2007 (13)	<i>Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis</i>
Saraç e col., 2006 (70)	<i>Effects of sibutramine on thermogenesis in obese patients assessed via immersion calorimetry.</i>
Wang e col., 2005 (71)	<i>Effects of sibutramine in overweight, poorly controlled Chinese female type 2 diabetic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study</i>
Redmon e col., 2005 (72)	<i>Two-year outcome of a combination of weight loss therapies for type 2 diabetes</i>
Norris e col., 2005 (73)	<i>Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus (Review)</i>
Milano e col., 2005 (29)	<i>Use of Sibutramine, an Inhibitor of the Reuptake of Serotonin and Noradrenaline, in the Treatment of Binge Eating Disorder: A Placebo- Controlled Study</i>
Faria e col., 2005 (74)	<i>Effects of sibutramine on abdominal fat mass, insulin resistance and blood pressure in obese hypertensive patients</i>
Tankova e col., 2004 (75)	<i>Sibutramine in the treatment of obesity in type 2 diabetic patients and in nondiabetic subjects.</i>
Sanchez-Reyes e col., 2004 (76)	<i>Use of Sibutramine in Overweight Adult Hispanic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 1 2-Plonth, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial</i>
Hauner e col., 2004 (14)	<i>Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the SAT Study</i>
Arterburn e col., 2004 (16)	<i>The Efficacy and Safety of Sibutramine for Weight Loss</i>
Padwal e col., 2003 (51)	<i>Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i>
McNulty e col., 2003 (77)	<i>Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin</i>
Kim e col., 2003 (31)	<i>Effect of Sibutramine on Weight Loss and Blood Pressure: A Meta analysis of Controlled Trials</i>
Fanghanel e col., 2003 (39)	<i>Safety and efficacy of sibutramine in overweight Hispanic patients with hypertension</i>
Sramek e col., 2002 (26)	<i>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</i>
McMahon e col., 2002 (78)	<i>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</i>
Hansen e col., 2001 (79)	<i>Predictors of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity. Results from the European multi-centre STORM trial</i>
Dujovne e col., 2001 (80)	<i>Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: A double blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia</i>
Hazenber, 2000 (81)	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients</i>
James e col., 2000 (23)	<i>Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial</i>
Fujioka e col., 2000 (21)	<i>Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus</i>



Finer e col., 2000 (20)	<i>Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, doubleblind, placebo controlled study.</i>	
Fanghanel e col., 2000 (18)	<i>A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity.</i>	
Cuellar e col., 2000 (17)	<i>Six-Month Treatment of Obesity with Sibutramine 15 mg; A Double-Blind, Placebo-Controlled Monocenter Clinical Trial in a Hispanic Population</i>	
Rolls e col., 1998 (82)	<i>Sibutramine Reduces Food Intake in Non-Dieting Women with Obesity</i>	
Seagle e col., 1998 (83)	<i>Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women</i>	
Hanotin e col., 1998 (84)	<i>Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study</i>	
Weintraub e col., 1991 (85)	<i>Sibutramine in weight control: A dose-ranging, efficacy study</i>	
Daniels e col., 2007 (86)	<i>Sibutramine Adolescent Study Group. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study</i>	Não atendeu ao PICOS estabelecido pelo demandante (pacientes adolescentes).
Garcia-Morales e col., 2006 (87)	<i>Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6- month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial</i>	
Berkowitz e col., 2006 (88)	<i>Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial</i>	
Godoy-Matos e col., 2005 (89)	<i>Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study</i>	
Berkowitz e col., 2003 (90)	<i>Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial</i>	

* Estas RS foram descritas no tópico 3.3.2 PERDA DE PESO E MELHORA DA SAÚDE do Dossiê Técnico da Abeso, em conjunto, como uma avaliação da eficácia e de custo-efetividade realizada pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

5.1.4. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE

5.1.4.1. ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Suplicy e col. (2014) (54) realizaram um estudo prospectivo, unicêntrico, controlado por placebo (PCB), uni-cego e randomizado para comparar a eficácia e a segurança da dietilpropiona (DEP), do femproporex (FEN), do mazindol (MZD), da fluoxetina (FXT) e da sibutramina (SIB) para o tratamento da obesidade em mulheres na pré-menopausa. No total, 174 participantes, com idade de 18 a 50 anos e com um índice de massa corporal (IMC) de 30 a 40 kg/m², foram randomizados para receber DEP 75 mg, FEN 25 mg, MZD 2 mg, SIB 15 mg, FXT 20 mg ou PCB todos os dias, por 52 semanas. Durante este período, dietas e atividades físicas foram incentivadas. Dentre os critérios de exclusão, foram considerados cirurgia bariátrica prévia, presença de diabetes melito (DM) e hipertensão. Os desfechos primários foram mudanças no peso corporal e a proporção de mulheres que atingiram 5% ou 10% de perda de peso após o término do período do estudo. Como desfechos secundários, foram medidos o IMC e a



circunferência abdominal. Além disso, foram avaliados eventos adversos, pressão sanguínea, frequência cardíaca, parâmetros bioquímicos e qualidade de vida. Deste modo, a população final com intenção de tratar no grupo placebo (PCB) foi de 29 participantes, [com idade mediana de 37,1 (intervalo interquartil de 34,4 e 39,8)] anos, e no grupo sibutramina (SIB) foi de 30 participantes, 35,4 (32,8 e 38,0) anos.

Derosa e col. (2010) (55) realizaram um estudo multicêntrico, controlado, duplo-cego e randomizado para avaliar os efeitos de um ano de tratamento com sibutramina mais L-carnitina em comparação com sibutramina no peso corporal, controle glicêmico e estado de resistência à insulina em pacientes diabéticos tipo 2 (DM2). Um total de 254 pacientes, com idade superior a 18 anos e IMC superior a 30 kg/m², foram randomizados para utilizar sibutramina 10 mg mais L-carnitina 2 g ou sibutramina 10 mg em monoterapia. Dentre os critérios de exclusão, estão os pacientes com doença cardiovascular grave ou com alguma condição cerebrovascular. No início do estudo e após 3, 6, 9 e 12 meses, foram avaliados peso corporal, IMC, perfil lipídico e parâmetros glicêmicos, de resistência à insulina e ligados ao processo inflamatório. Assim, a população final no grupo sibutramina foi de 125 participantes (63 do sexo masculino e 62 do sexo feminino) com uma idade média de 51 (desvio padrão de 4) anos e no grupo sibutramina mais L-carnitina foi de 129 (65 do sexo masculino e 64 do sexo feminino) participantes com uma idade média de 54 (5) anos.

Early e col. (2007) (56) avaliaram a eficácia e a segurança da sibutramina associada a uma dieta hipocalórica (na forma de *shake*), em substituição a uma refeição, na perda de peso e na manutenção da perda de peso em pacientes com obesidade. No total, 148 pacientes, com idade de 18 a 45 anos e com IMC entre 30 e 40 kg/m², foram recrutados para a Fase I do estudo, aberto, de três meses, seguido por uma fase de manutenção de peso de nove meses, controlado por placebo, paralelo, uni-cego e randomizado, denominado de Fase II. Todos os pacientes apresentavam pressão arterial sistólica média ≤ 140 mmHg, pressão arterial diastólica média ≤ 90 mmHg e taxa de pulso média ≤ 95 batidas por minuto (bpm) nas visitas de triagem e linha de base. Na Fase I, todos os pacientes receberam sibutramina 10 mg associado a uma dieta hipocalórica (dois *shakes*, de 1200 a 1500 kcal/dia). Aqueles que apresentaram uma redução de peso ≥ 5% foram randomizados 1:1 para a Fase II, totalizando 113 pacientes, que receberam uma dose diária de sibutramina 15 mg associado aos dois *shakes* ou a um placebo associado a três refeições de baixa caloria (1200 a 1500 kcal/dia). Os desfechos foram a variação do peso



corporal durante cada fase e o número de pacientes que mantiveram a perda de peso $\geq 80\%$ do peso atingido no final da Fase I. Além disso, foram avaliados IMC, circunferência abdominal, mudanças nos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, eventos adversos e sinais vitais. À vista disso, a população com intenção de tratar na Fase I foi de 148 participantes com idade média de [34,2 (desvio padrão de 7,5) anos]. Já na fase II, no grupo sibutramina, foi de 58 participantes [35,6 (6,4) anos], e no grupo placebo, foi de 55 [34,2 (7,3) anos].

Wadden e col. (2005) (57) realizaram o estudo por um ano visando comparar a eficácia da sibutramina frente a modificações no estilo de vida. Os autores designaram, aleatoriamente, 224 pacientes, com idade de 18 a 65 anos e IMC entre 30 e 45 kg/m², para receber sibutramina 15mg por dia, entregues por um médico em oito consultas de 10 a 15 minutos cada; aconselhamento sobre modificação do estilo de vida, ministrado em 30 sessões em grupo; sibutramina associada a 30 sessões em grupo de aconselhamento para modificação do estilo de vida (terapia combinada) ou sibutramina associada a um breve aconselhamento sobre modificação do estilo de vida oferecido por um médico em oito consultas 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. Dentre os demais critérios de inclusão, ausência de hipertensão não controlada e DM1 e 2 foram considerados. Peso, adesão, pressão arterial, pulso, sensibilidade à insulina e parâmetros bioquímicos foram medidos no início, nas semanas 18, 40 e 52 (final do estudo). Desta forma, a população final com intenção de tratar no grupo sibutramina foi de 55 participantes [com idade média de 42,1 (desvio padrão de 10,2) anos], modificação no estilo de vida foi de 55 participantes [43,3 (9,7) anos], sibutramina associada a modificação no estilo de vida (terapia combinada) foi de 60 participantes [44,2 (10,8) anos] e sibutramina associada a um breve aconselhamento sobre modificações no estilo de vida foi de 54 [44,9 (10,1) anos].

Simone e col. (2005) (58) realizaram um estudo de três meses, controlado por placebo, duplo-cego e randomizado para avaliar a eficácia, a influência hemodinâmica, a função valvar e o desempenho do ventrículo esquerdo (VE) da sibutramina de 15 mg combinada com dieta. No total, foram randomizados 29 indivíduos, com idade de 25 a 65 anos e IMC entre 30 e 45 kg/m². Dentre os critérios de exclusão, DM e hipertensão foram considerados. Peso corporal, IMC, circunferência abdominal, pressão arterial, massa do VE, débito cardíaco e frequência cardíaca foram medidos. Assim, a população no grupo sibutramina foi de 11 participantes e no grupo placebo foi de nove participantes.



Mathus-Vliegen e col. (2005) (59) realizaram um estudo multicêntrico, duplo-cego, paralelo, conduzido por 18 meses, após um período de três meses em aberto com dieta de valor calórico muito baixo. Oito centros hospitalares na Holanda, com posterior acompanhamento na atenção básica, recrutaram 221 indivíduos, com idade de 18 a 65 anos e IMC entre 30 e 45 kg/m². Destes, 189 foram randomizados para sibutramina 10 mg ou placebo. A todos os pacientes foram recomendados dieta e exercícios. Dentre os critérios de exclusão, citam-se DM e hipertensão não controlada. O desfecho primário do estudo foi atingir, ao final, 80% de manutenção do peso perdido na fase inicial do estudo. O desfecho secundário foi a porcentagem da perda de peso inicial mantida nos meses 6, 12 e 18. Circunferência abdominal, pressão sanguínea, pulso, eventos adversos e parâmetros bioquímicos foram medidos no início, durante e ao final do estudo. Isto posto, de um total de 221 pacientes, 189 (94%) perderam $\geq 10\%$ do peso corporal da triagem no período de três meses com dieta de valor calórico muito baixo e foram elegíveis para randomização. Destes, 94 [com idade média de 42,9 (desvio padrão de 10,6) anos] foram para o grupo sibutramina e 95, [42,3 (10,5) anos] foram para o grupo placebo.

Appolinario e col. (2003) (37) realizaram um estudo controlado por placebo, duplo-cego e randomizado para avaliar a eficácia e a tolerabilidade da sibutramina em pacientes adultos (entre 18 e 60 anos) com obesidade (IMC entre 30 e 40 kg/m²) e transtorno alimentar. Os participantes foram randomizados para receberem sibutramina 15 mg ou placebo por 12 semanas, em dois centros. Como critério de exclusão, dentre outros, foram considerados DM e hipertensão. O desfecho primário foi a frequência de episódios de compulsão (dias com episódios de compulsão alimentar durante a semana anterior). Os desfechos secundários incluíram mudança de peso, escores na escala de compulsão alimentar e no Inventário de depressão. Além disso, foram medidos segurança e tolerabilidade do medicamento. Assim sendo, a população final com intenção de tratar no grupo sibutramina foi de 30 participantes [com idade média de 35,2 (desvio padrão de 9,0) anos] e o de placebo foi de 30 participantes [36,6 (10,2) anos].

Wirth e Krause (2001) (60) realizaram um estudo paralelo, controlado por placebo, duplo-cego e randomizado para comparar a eficácia de dois regimes distintos de sibutramina visando a redução de peso. No total, 1.101 pacientes, com idade de 18 a 65 anos e com IMC entre 30 e 40 kg/m², foram incluídos em um período aberto de quatro semanas, recebendo diariamente sibutramina 15 mg. Os pacientes que tiveram pelo menos 2% ou 2 kg de perda de peso (1.001



pacientes) foram distribuídos aleatoriamente, em blocos de cinco e na proporção de 2:2:1, para receber sibutramina 15 mg continuamente ao longo das semanas 5 a 48, sibutramina 15 mg intermitentemente durante as semanas 1 a 12, 19 a 30 e 37 a 48, com placebo durante todas as outras semanas, ou placebo durante as semanas 5 a 48. Pacientes com graves doenças cardiovasculares e metabólicas foram impedidos de participar do estudo. O desfecho primário foi a perda de peso durante o período de tratamento randomizado. Já os desfechos secundários foram as medidas de IMC e circunferência abdominal. Além disso, foram medidos pressão sanguínea, frequência cardíaca, concentração de lipídios no sangue e eventos adversos. À vista disso, a população final com intenção de tratar no grupo sibutramina contínua foi de 405 participantes [com idade média de 43,1 (desvio padrão de 11,2) anos], sibutramina intermitente foi de 395 participantes [42,6 (12,0) anos] e o de placebo foi de 201 participantes [44,0 (11,1) anos].

Gokcel e col. (2001) (61) realizaram um estudo prospectivo, controlado por placebo, duplo-cego e randomizado para avaliar a eficácia da sibutramina em combinação com medicamentos hipoglicemiantes (doses máximas de sulfonilureias e metformina) em mulheres com DM2, com HbA1c > 8% e IMC > 30 kg/m². No total, 60 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para um grupo com sibutramina 10 mg e outro grupo com placebo, ambos com uma dieta de baixa caloria concomitantemente, por seis meses (período do estudo). Pacientes com DM e hipertensão não controlada, dentre outros, foram excluídos do estudo. Os parâmetros medidos antes do início do estudo e após o término foram peso, altura, circunferência abdominal, pressão sanguínea e frequência cardíaca, além dos eventos adversos. Deste modo, a população no grupo sibutramina foi de 30 participantes [com idade média de 46,93 (desvio padrão de 1,62) anos] e o de placebo foi de 30 participantes [49,28 (1,34) anos].

Bray e col. (1999) (62) realizaram um estudo multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego, randomizado e de variação de doses que investigou o uso clínico da sibutramina na obesidade. No total, 1.463 pacientes, com idade de 18 a 65 anos e IMC entre 30 e 40 kg/m², foram selecionados, 1.047 atenderam todos os critérios de entrada e 683 completaram o estudo. Após um período de duas semanas com placebo; usado para iniciar um programa de dieta, atividade física e mudanças no estilo de vida; os participantes foram aleatoriamente designados para receber sibutramina em doses de 1, 5, 10, 15, 20 ou 30 mg ou placebo uma vez ao dia por 24 semanas. A visita da semana 24 foi seguida por um período de uso do placebo (*wash-out*) por

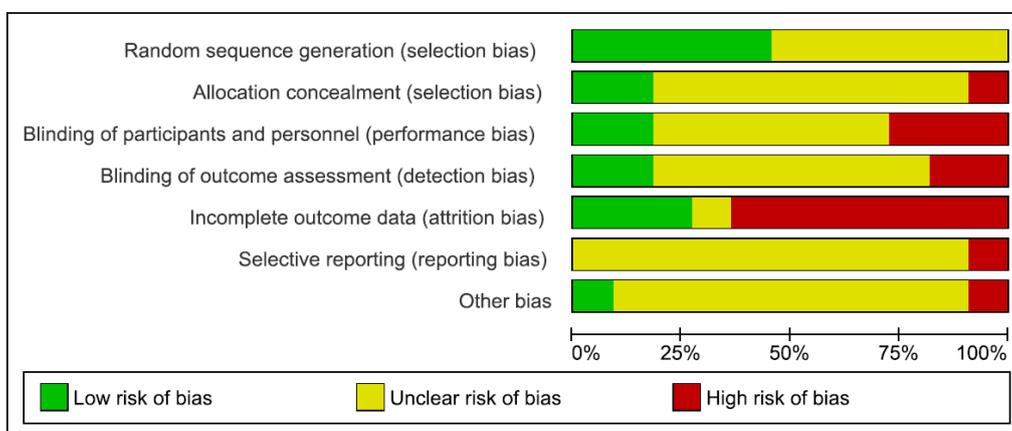


seis semanas. O peso corporal, sinais vitais, pressão arterial, frequência de pulso, parâmetros bioquímicos e lipídicos e eventos adversos foram medidos e registrados durante o período do estudo. Isto posto, a população no grupo sibutramina 10 mg foi de 150 participantes [com idade média de 43,3 (desvio padrão de 9,03) anos], no grupo sibutramina 15 mg foi de 152 participantes [44,2 (10,20) anos] e o de placebo foi de 148 participantes [43,7 (8,6) anos].

Bray e col. (1996) (28) realizaram um estudo controlado por placebo, duplo-cego, randomizado e com variação de dose, avaliando os efeitos da sibutramina em pacientes obesos, quando administrados em conjunto com restrição calórica leve e atividade física associados a um programa de modificação no estilo de vida por 24 semanas. No total, 173 pacientes, com idade de 18 a 65 anos e IMC entre 30 e 40 kg/m², após um período de duas semanas de preparação utilizando placebo (*run-in*), foram randomizados para o tratamento com sibutramina nas doses de 1, 5, 10, 15, 20 ou 30 mg/dia ou placebo por 24 semanas. No final de 24 semanas, os participantes foram acompanhados por um período com placebo (período de *wash-out*, sem uso da sibutramina) por seis semanas. Pacientes com DM ou hipertensão, dentre outros, não puderam participar do estudo. O peso corporal, parâmetros lipídicos e eventos adversos foram medidos e registrados durante o período do estudo.

5.1.4.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

O demandante avaliou o risco de viés seguindo os critérios da Colaboração Cochrane por meio do RoB 1.0 (*Risk of Bias* 1.0) de todos os ensaios clínicos incluídos no Dossiê. No entanto, para a elaboração deste Relatório de Recomendação, a SE da Conitec realizou novamente o risco de viés, utilizando o RoB 1.0 e com o auxílio do RevMan 5 (versão 5.3.5) da Colaboração Cochrane, dos 11 ECR incluídos no Dossiê e acatado pela SE da Conitec, considerando a pergunta PICOS estabelecida pelo demandante (Figura 14). Assim, verifica-se um risco de viés incerto para os domínios geração de sequência aleatória, sigilo de alocação, cegamento de participantes e investigadores, cegamento dos avaliadores de desfechos, relato de desfecho seletivo e outros riscos de viés por não apresentarem descrição suficiente nos artigos para o julgamento do risco de viés. No que se refere ao domínio desfecho incompleto, houve um predomínio do alto risco de viés por não apresentarem a maioria dos desfechos como intenção de tratar (ITT) e devido às incertezas provenientes da ausência de informação e de protocolo dos estudos incluídos neste Relatório.



Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Appolinario 2003	+	+	+	?	-	?	?
Bray 1996	?	?	?	?	+	-	?
Bray 1999	+	?	?	?	-	?	?
Derosa 2010	+	-	+	+	-	?	?
Early 2007	?	?	-	-	-	?	?
Gokcel 2001	?	?	?	?	-	?	?
Mathus-Vliegen 2005	+	?	?	?	-	?	?
Simone 2005	?	?	?	?	-	?	?
Suplicy 2014	?	?	-	?	+	?	?
Wadden 2005	?	?	-	-	?	?	?
Wirth and Krause 2001	+	+	?	+	+	?	-

Figura 12. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, *Risk of Bias 1.0*

5.1.5. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC

5.1.5.1. ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Douglas e col. (2015) (46) realizaram um estudo observacional, longitudinal, proveniente de uma base de dados de pesquisa clínica no Reino Unido [*United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD)*], para avaliar os efeitos do orlistate e da sibutramina no peso e no IMC, em um período de três anos. Como comparador, os autores elaboraram um pareamento (*matching*) com até cinco pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) que não receberam nenhum medicamento para o tratamento da obesidade. A população do estudo foi composta por todos os pacientes registrados no CPRD antes de 31 de janeiro de 2013, com exceção da sibutramina,



que teve a sua autorização de comercialização suspensa em 2010, e com pelo menos 12 meses de acompanhamento de cada paciente anteriores ao primeiro registro de prescrição de orlistate ou sibutramina, garantindo que refletissem intervenções incidentes em vez de continuidade do tratamento. O término do acompanhamento ocorreu, no mínimo, três anos depois, seja por óbito, dispensação de sibutramina entre aqueles que recebiam orlistate ou vice-versa, cirurgia bariátrica, transferência do paciente da atenção primária ou data do último registro de dados. Desta forma, foram identificados 100.701 pacientes recebendo orlistate, 15.355 recebendo sibutramina e 508.140 pacientes que não receberam medicamentos; a maioria (> 75%) era do sexo feminino, com idade média de 46, 44 e 46 anos e IMC médio de 37,2, 36,6 e 33,2 kg/m², respectivamente. Doenças cerebrovascular e coronariana, hipertensão, DM2 e uso de estatina foram mais comuns entre os indivíduos que receberam orlistate do que entre aqueles que receberam sibutramina.

Padwal e col. (2007) (63) realizaram um estudo observacional, longitudinal, proveniente de duas bases de dados administrativas da província de British Columbia, Canadá [*PharmaNet* e *British Columbia Linked Health Database (BCLHD)*], para avaliar as taxas de persistência a longo prazo com orlistate e sibutramina, em um período de dois anos. A população do estudo foi composta pelos usuários de orlistate e sibutramina de janeiro de 2001 a dezembro de 2003. A data de entrada na coorte foi a data da prescrição inicial e os novos usuários foram definidos como pacientes que não receberam o medicamento em questão no ano anterior. O término do acompanhamento ocorreu pela interrupção do tratamento, óbito ou data final da coorte (censura à direita). A interrupção do tratamento foi definida como ausência no recebimento do medicamento dentro de 120 dias a partir da data da última prescrição. Como os pacientes que interromperam o tratamento poderiam fazê-lo a qualquer momento, eles foram censurados no meio do período de 120 dias. Assim, foram identificados 16.968 usuários de orlistate e 3.466 usuários de sibutramina, sendo a maioria (80% no grupo orlistate e 78% no grupo sibutramina) do sexo feminino e com idade média de 45 (desvio padrão de 13) anos para o grupo orlistate e 47 (13) anos para o grupo sibutramina. Dentre os usuários de orlistate e sibutramina, respectivamente, 26,9% e 33,4% possuíam diagnóstico de hipertensão, 2,7% e 3,5% de doença arterial coronariana, 0,7% e 1,0% de doenças cerebrovasculares e 9,5% e 22,8% de diabetes. Para os autores, uma das principais limitações deste estudo foi não apresentar medidas antropométricas dos pacientes, como peso e IMC. No entanto, eles acreditam que estes



medicamentos estavam sendo prescritos apenas para pacientes com sobrepeso ou obesidade, pois, segundo relataram, cerca de quatro milhões de residentes nesta província são atendidos por um sistema de saúde com financiamento público, a base de dados foi composta por registro de prescrições e estes medicamentos não são disponibilizados pelo sistema de saúde provincial.

Valsamakis e col. (2004) (64) realizaram um estudo observacional, prospectivo, paralelo, não cego e não randomizado, dentro de uma clínica hospitalar de obesidade para avaliar o efeito da modesta perda de peso ($\geq 5\%$) nas adipocitocinas séricas e sua relação com as alterações nos parâmetros antropométricos e metabólicos dentro de um período de seis meses. Aos pacientes, foram prescritos sibutramina ou orlistate conforme médico responsável pelo tratamento. Posteriormente, estes pacientes foram abordados pelo médico pesquisador; aqueles que consentiram foram alocados em um dos grupos, de acordo com o tratamento indicado anteriormente. Os critérios de exclusão foram história de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, DM2, hipertensão ($> 160/100$ mmHg) e tabagismo durante os seis meses anteriores ou atualmente em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, glicocorticóides, contraceptivos combinados ou drogas psicoativas. À vista disso, foram incluídos 21 mulheres sem diabetes, com idade média de 43 (desvio padrão de 11) anos e IMC médio de 46 (desvio padrão de 8,6) kg/m^2 em um grupo. Estes indivíduos foram tratados para perda de peso com sibutramina 10 ou 15 mg ao dia por seis meses. Em seis pacientes, a dose inicial de 10 mg de sibutramina foi aumentada para 15 mg devido à resposta inadequada (definida como perda de peso < 2 kg após quatro semanas de tratamento). Esse grupo tratado com sibutramina recebeu uma dieta com déficit de 600 kcal e instruções sobre técnicas de mudança comportamental. Um segundo grupo foi composto de 20 mulheres sem diabetes, com 42 (9) anos e IMC 45,2 (5,2) kg/m^2 . Neste grupo, foi prescrito aos pacientes uma dieta hipocalórica contendo aproximadamente 30% de gordura, juntamente com instruções sobre técnicas de mudança comportamental. Estes 20 pacientes conseguiram perder 2 kg de peso após o primeiro mês em dieta e, posteriormente, receberam orlistate 120 mg três vezes ao dia. No início e no final do estudo, foram colhidas amostras de soro e feitas medições de pressão arterial, peso, IMC e circunferência abdominal em cada participante.

5.1.5.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Os estudos de coorte de Douglas e col., 2015 (46), Padwal e col., 2007 (63) e Valsamakis e col., 2004 (64) foram avaliados por meio da Escala de Newcastle-Ottawa



(*Newcastle-Ottawa Scale*) (Quadro 26), que se baseia em três grandes perspectivas: seleção dos grupos de estudo, comparabilidade dos grupos e resultado de interesse (91). Posteriormente, considerando o número e a distribuição das estrelas para cada perspectiva, os estudos foram estratificados como de alta, média ou baixa qualidade (92). Os três estudos foram classificados como de baixa qualidade. O estudo de Douglas e col., 2015 (46) e o de o Padwal e col., 2007 (63) deixaram de ganhar estrela na comparabilidade, embora tenham alcançado sete estrelas nas demais perspectivas, e o de Valsamakis e col., 2004 (64) também deixou de ganhar estrela na comparabilidade, recebendo cinco estrelas no total. A perspectiva de comparabilidade é determinante em um estudo de coorte, pois avalia a homogeneidade dos grupos expostos e não expostos no início do estudo e se há a possibilidade de fatores de confundimento estarem impactando na estimativa dos desfechos (91).

Quadro 24. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos no Relatório, segundo Escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte

Perspectivas		Douglas e col., 2015	Padwal e col., 2007	Valsamakis e col., 2004
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*	0
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	*	*
	Determinação da exposição ou intervenção	*	*	*
	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	0	0	0
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*	*
	Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho	*	*	*
	Adequação do acompanhamento	*	*	0
Total		7	7	5



5.1.6. AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

5.1.6.1. RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

A seguir, serão descritos os principais parâmetros utilizados para se rastrear a obesidade e estimar a distribuição da gordura corporal (redução no peso, no IMC e na circunferência abdominal) e os achados de segurança apresentados pelos estudos considerados na avaliação do Dossiê Técnico, de acordo com a pergunta elaborada e estruturada por meio do acrônimo PICOS. Diante disso, outros desfechos avaliados pelos estudos e descritos pelo demandante, como a melhora do controle glicêmico, a redução da hemoglobina glicada, a insulinemia e o índice de resistência à insulina não serão avaliadas neste Relatório.

Resultados de redução no peso

Suplicy e col. (2014) (54) relatam que a população final com intenção de tratar no grupo placebo (PCB) apresentou um peso mediano de 89,7 (intervalo interquartil de 86,0 e 93,3) kg e no grupo sibutramina (SIB) de 88,2 (85,0 e 91,5) kg. Em relação à medida inicial, ao fim de 52 semanas, a perda de peso foi maior no grupo SIB [peso médio de -9,5 (desvio padrão de 5,9) kg] frente ao PCB [-3,1 (4,3) kg] e com significância estatística ($p < 0,001$). No que tange ao percentual de perda de peso ao fim de 52 semanas, 22 mulheres (73,3%) tratadas com SIB atingiram uma perda $\geq 5\%$ e 15 (50,0%) $\geq 10\%$. Frente ao PCB, 10 (33,3%) $\geq 5\%$ e 2 (7,45%) $\geq 10\%$, estes números foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$), respectivamente.

Derosa e col. (2010) (55) relatam que a população final no grupo sibutramina apresentou um peso médio de 97,7 (desvio padrão de 11,4) kg e no grupo sibutramina mais L-carnitina de 96,9 (10,8) kg. Em relação à medida inicial, houve uma perda de peso aos 3, 6, 9 e 12 meses em ambos os grupos. Ao fim de 12 meses, no grupo sibutramina, o peso médio foi de 88,6 (6,0) kg, e no grupo sibutramina mais L-carnitina foi de 86,0 (5,1) kg. Estes valores foram estatisticamente significante, tanto intra-grupo ($p < 0,01$) quanto inter-grupo ($p < 0,05$).

Early e col. (2007) (56) relatam que a população na Fase I apresentou um peso médio de 97,7 (desvio padrão de 12,7) kg. Já na fase II, na população com intenção de tratar, no grupo sibutramina, foi de 97,8 (10,4) kg e no grupo placebo foi de 97,8 (13,8) kg. Houve uma mudança média no peso corporal de 8,3 kg, do início do estudo (97,7 kg) até o final da Fase I (três meses), que foi estatisticamente significante ($p < 0,001$). No geral, na Fase I, 85,1% dos pacientes



alcançaram $\geq 5\%$ de perda de peso corporal e 29,8% perderam $\geq 10\%$. Os pacientes randomizados para o grupo de tratamento com sibutramina na Fase II mostraram perda de peso média adicional da randomização até o fim do estudo (-2,5 kg), enquanto os pacientes no grupo de tratamento com placebo apresentaram aumento médio de peso (2,8 kg). A diferença absoluta (5,3 kg) na alteração do peso médio entre os dois grupos, da randomização até o fim do estudo, foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Nos pacientes que completaram o estudo, a alteração média no peso corporal da randomização para 12 meses no grupo de tratamento com sibutramina foi de -3,5 kg, em comparação com um aumento médio de 2,6 kg nos pacientes do grupo placebo. A diferença absoluta na alteração do peso médio foi de 6,2 kg ($p < 0,001$). Na Fase II, 30,9% dos pacientes randomizados para sibutramina perderam $\geq 5\%$ adicionais de seu peso aleatório no fim do estudo, em comparação com apenas 2% dos pacientes tratados com placebo. A proporção de pacientes que mantiveram 80% ou mais de sua perda de peso da Fase I ao fim do estudo, na Fase II, foi significativamente maior entre aqueles randomizados para sibutramina em comparação com o grupo placebo [85,5% vs. 36,7%, *odds ratio* (OR) = 21,1; Intervalo de confiança de 95% (IC) 6,1 a 72,6; $p < 0,001$]. Considerando as duas fases, 83,3% no grupo sibutramina vs. 40,9% no grupo placebo mantiveram 80% do seu peso na Fase I aos 12 meses (OR = 24,67; IC 95% = 3,09 a 197,22; $p = 0,003$).

Wadden e col. (2005) (57) relatam que no grupo sibutramina em monoterapia o peso médio foi de 107,9 (desvio padrão de 14,7) kg, modificação no estilo de vida foi de 105,1 (17,0) kg, sibutramina associada a modificação no estilo de vida (terapia combinada) foi de 108,5 (18,6) kg e sibutramina associada a um breve aconselhamento sobre modificações no estilo de vida foi de 106,0 (18,3) kg. Em um ano, os indivíduos que receberam terapia combinada perderam 12,1 (9,8) kg, enquanto aqueles que receberam apenas sibutramina perderam 5,0 (7,4) kg, participantes tratados apenas por modificação do estilo de vida perderam 6,7 (7,9) kg e aqueles recebendo sibutramina mais breves aconselhamentos perderam 7,5 (8,0) kg. Os indivíduos do grupo terapia combinada perderam mais peso em um ano, bem como nas semanas 18 e 40, do que aqueles nos outros três grupos ($p < 0,001$). Já os indivíduos do grupo tratado apenas com modificação do estilo de vida e os do grupo que receberam sibutramina mais breve aconselhamento perderam mais peso na semana 18 do que aqueles do grupo que receberam sibutramina isoladamente ($p = 0,05$). Em um ano, mais indivíduos no grupo de terapia combinada (73%) perderam $\geq 5\%$ do seu peso inicial do que aqueles no grupo que recebeu



sibutramina em monoterapia (42%), o grupo tratado apenas pela modificação do estilo de vida (53%) e o grupo que recebeu sibutramina mais breve aconselhamento (56%); $p = 0,05$. Mais indivíduos no grupo de terapia combinada (52%) também perderam $\geq 10\%$ ou mais do seu peso inicial do que aqueles nos três outros grupos (26%, 29% e 26%, respectivamente; $p = 0,004$).

Simone e col. (2005) (58) relatam que a população no grupo sibutramina apresentou um peso médio de 98,1 (desvio padrão de 15,6) kg e no grupo placebo foi de 96,6 (16,0) kg. Em relação à medida inicial, ao fim de três meses, houve redução de peso no grupo sibutramina [média do peso final de 89,1 (14,1) kg] e no grupo placebo 91,5 (14,1) kg; $p < 0,001$. No entanto, a redução foi maior no grupo sibutramina do que no grupo placebo ($p < 0,05$). No grupo sibutramina, nove em 11 (82%) pacientes reduziram o peso corporal $\geq 5\%$, em oposição a cinco (55%) em nove no grupo placebo.

Mathus-Vliegen e col. (2005) (59) relatam que os pacientes no grupo sibutramina apresentavam peso médio de 103,7 (desvio padrão de 13,1) kg e no grupo placebo um peso médio de 105,5 (14,6) kg. Considerando uma análise por intenção de tratar, ao final do estudo, a alteração do peso médio (DP) do início da fase com dieta de valor calórico muito baixo para o mês 18 foi de -10,7 (7,5) kg, o que corresponde a -10,3 (7,0)%, no grupo sibutramina em comparação com -8,5 (8,1) kg, o que corresponde a 7,9 (7,3)%, para os pacientes que receberam placebo. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,008$). As médias e os percentuais anteriormente citados não foram superiores porque os pacientes tratados com placebo apresentaram um aumento médio no peso corporal, do início ao fim do estudo, de 6,7 kg em comparação com 4,1 kg nos pacientes que receberam sibutramina ($p = 0,008$). A variação percentual média do peso para os pacientes que receberam placebo foi de 7,6% em comparação com 4,5% para os pacientes que receberam sibutramina ($p = 0,004$). Pelo menos 80% da perda de peso durante o período com dieta de valor calórico muito baixo 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, respectivamente. No mês 18, o *odds ratio* para alcançar uma manutenção bem-sucedida do peso foi de 1,76 (IC 95% = 1,06 a 2,93) a favor da sibutramina ($p = 0,03$). A estimativa mediana para a perda da manutenção de pelo menos 80% da perda de peso foi mais longa para os pacientes que receberam sibutramina (511 dias) durante o estudo em comparação com aqueles que receberam placebo (486 dias), $p = 0,02$.



Appolinario e col. (2003) (37) relatam que a população final no grupo sibutramina apresentou um peso médio de 102,8 (13,2) kg e o de placebo apresentou 98,7 (12,9) kg. Houve uma importante e significativa perda de peso (-7,4 kg) em comparação com um ganho de peso no grupo placebo (+1,4 kg) durante as 12 semanas do estudo.

Wirth e Krause (2001) (60) relatam que a população no grupo sibutramina contínua apresentou peso médio de 98,6 (desvio padrão de 14,3) kg, sibutramina intermitente foi de 98,2 (15,1) kg e o de placebo foi de 98,2 (14,7) kg. A perda de peso durante o período de tratamento randomizado de 44 semanas foi de 3,8 kg (4,0%) em pacientes recebendo terapia contínua (IC de 95% = -4,42 a -3,20) kg, 3,3 kg (3,5%) em pacientes recebendo terapia intermitente (IC de 95% = -3,96 a -2,66) kg, contra um ganho de peso médio de 0,2 kg (0,2%) (IC de 95% = -0,60 a 0,94) kg nos pacientes recebendo só placebo ($p < 0,001$ para as diferenças entre os grupos com intervenção frente ao placebo). Em geral, a perda de peso durante as 48 semanas do estudo para o grupo da sibutramina contínua foi de 7,9 kg, para o grupo da sibutramina intermitente foi de 7,8 kg e para o grupo placebo foi de 3,8 kg. No grupo de sibutramina contínua, 65% dos pacientes apresentaram uma perda de 5% de peso contra 63% no grupo de sibutramina intermitente ($p = 0,22$) e 35% no grupo placebo ($p < 0,001$, em relação aos grupos com sibutramina). Em se tratando de uma perda de 10%, o percentual no grupo da sibutramina contínua foi de 32, no grupo da sibutramina intermitente foi de 33 ($p = 0,39$) e no grupo placebo foi de 13 ($p < 0,001$, em relação aos grupos com sibutramina).

Gokcel e col. (2001) (61) relatam que a população no grupo sibutramina apresentou peso médio de 95,57 (3,41) kg e o de placebo um peso médio de 95,48 (2,84) kg. Após seis meses de tratamento, a sibutramina produziu maior redução de peso que o placebo (perda de 9,61 (1,37) kg vs. ganho de 0,91 (0,53) kg, respectivamente; $p < 0,0001$).

Bray e col. (1999) (62) relatam que a população no grupo sibutramina 10 mg apresentou um peso médio de 94,0 (14,44) kg, no grupo sibutramina 15 mg foi de 93,7 (12,48) kg e o de placebo foi de 97,1 (13,01) kg. As alterações percentuais médias na semana 24 em relação ao início do estudo para os participantes foram: -1,2%, -7,4%, e -8,8% para placebo e grupos de tratamento de 10 e 15 mg, respectivamente. Considerando a perda média absoluta de peso, os valores foram: placebo, 1,3 kg; 10 mg, 5,7 kg e 15 mg, 7,0 kg. A perda de peso foi mais rápida nas primeiras 12 semanas e quando o tratamento foi interrompido, os pacientes recuperaram peso. Aqueles que perderam mais recuperaram mais peso. As porcentagens de pacientes em cada



grupo de tratamento que perderam pelo menos 5% ou 10% do peso em relação ao início do tratamento foram: placebo, 19,5% e 0,0%; sibutramina 10 mg, 59,6% e 17,2% e sibutramina 15 mg, 67,3% e 34,7%, respectivamente. Todos estes percentuais foram estatisticamente significantes em relação ao placebo ($p < 0,001$).

Bray e col. (1996) (28) relatam que a população no grupo sibutramina 10 mg apresentou um peso médio de 94,20 kg para o sexo masculino e 87,21 kg para o sexo feminino, no grupo sibutramina 15 mg foi de 109,37 kg para o sexo masculino e 89,67 kg para o sexo feminino e no grupo placebo foi de 111,95 kg para o sexo masculino e 92,02 kg para o sexo feminino. Na semana 24, a perda de peso médio no grupo sibutramina 10 mg foi de -7,30 (desvio padrão de 3,69) kg, o que corresponde a 7,75 (3,69)%, para o sexo masculino e de -6,19 (0,69) kg, 6,91 (0,74)%, para o sexo feminino. No grupo sibutramina 15 mg, foi de -7,68 (1,56) kg, 7,31 (1,56)%, para o sexo masculino e de -6,89 (0,78) kg, 7,77 (0,84)%, para o sexo feminino. No grupo placebo, um ganho médio de peso de 0,24 (3,25) kg, 0,17 (3,22)%, para o sexo masculino e uma perda de peso médio de -0,75 (0,72) kg, 0,77 (0,77)%, para o sexo feminino. Considerando uma perda de peso de pelo menos 5% nas semanas 12, 24 e 30 em relação ao início do estudo, os percentuais foram de: 17, 13 e 8 no grupo placebo; 60, 64 e 40 no grupo sibutramina 10mg e 52, 52 e 48 no grupo sibutramina 15 mg. Considerando uma perda de peso de pelo menos 10% nas respectivas semanas em relação ao início do estudo, os percentuais foram de: 8, 16 e 12 no grupo de sibutramina de 10 mg e de 20, 28 e 20 no grupo de sibutramina 15 mg. Nenhum participante no grupo placebo alcançou uma perda de pelo menos 10% nas semanas 12, 24 e 30. Após seis meses da descontinuação da sibutramina (semana 30), houve um aumento no peso corporal mais rápido naqueles indivíduos que perderam mais peso.

Resultados de redução no IMC

Suplicy e col. (2014) (54) relatam que o IMC mediano inicial no grupo placebo foi 34,9 (intervalo interquartil de 33,9 e 35,9) kg/m^2 e no grupo sibutramina foi 34,9 (33,8 e 35,9) kg/m^2 ; $p > 0,05$. No final de 52 semanas, em relação à medida inicial, houve uma redução mediana de IMC no grupo placebo de -1,2 (-1,8 e -0,6) kg/m^2 e no grupo sibutramina uma redução de -3,4 (-4,7 e -2,9) kg/m^2 ; $p < 0,01$.

Derosa e col. (2010) (55) relatam que o IMC médio inicial no grupo sibutramina foi 33,4 (desvio padrão de 3,2) kg/m^2 e no grupo sibutramina mais L-carnitina de 33,9 (3,5) kg/m^2 . Em relação à



medida inicial, houve uma perda no IMC aos 3, 6, 9 e 12 meses em ambos os grupos. Ao fim de 12 meses, no grupo sibutramina, o IMC médio foi de 30,3 (1,9) kg/m², e no grupo sibutramina mais L-carnitina foi de 30,1 (1,8) kg/m². Estes valores foram estatisticamente significante, tanto intra-grupo ($p < 0,01$) quanto inter-grupo ($p < 0,05$).

Early e col. (2007) (56) relatam que o IMC médio da população no início da Fase I foi de 35,1 (desvio padrão de 3,5) kg/m². Já na Fase II, no grupo sibutramina, o IMC médio foi 35,2 (3,0) kg/m², enquanto no grupo placebo foi 34,6 (3,6) kg/m². Ao final da Fase I, houve uma redução média do IMC de -3,3 kg/m² em toda a população. Já no final da Fase II, houve uma redução média do IMC de -0,9 (0,2) kg/m² no grupo sibutramina e um aumento médio do IMC de 1,0 (0,2) kg/m² no grupo placebo ($p < 0,001$).

Simone e col. (2005) (58) relatam que o valor médio de IMC no início do estudo foi 35,3 (desvio padrão de 3,5) kg/m² no grupo sibutramina e de 34,5 (3,2) kg/m² no grupo placebo. Os valores médios de IMC reduziram durante os três meses em relação aos valores iniciais. No grupo sibutramina, o valor médio final do IMC foi 32,0 (3,0) kg/m² e 32,8 (3,9) kg/m² no grupo placebo; $p < 0,001$ para ambos, sibutramina e placebo.

Gokcel e col. (2001) (61) relatam que o IMC médio inicial no grupo sibutramina foi 39,30 (desvio padrão de 1,36) kg/m² e no grupo placebo de 37,40 (0,99) kg/m². Em relação à medida inicial, houve uma perda média no IMC no grupo sibutramina de -3,92 (0,54) kg/m² e no grupo placebo houve um aumento médio de 0,36 (0,21) kg/m² após 24 semanas. Estes valores foram estatisticamente significantes ($p < 0,0001$).

Resultados de redução na circunferência abdominal

Suplicy e col. (2014) (54) relatam que o valor mediano inicial da circunferência da cintura no grupo placebo foi 108,7 (intervalo interquartil de 105,6 e 111,7) cm e no grupo sibutramina foi 107,8 (104,4 e 111,2) cm; $p > 0,05$. No final de 52 semanas, em relação à medida inicial, houve uma redução mediana da circunferência da cintura no grupo placebo de -2,0 (-4,6 e 0,6) cm e no grupo sibutramina uma redução de -6,8 (-9,0 e -4,5) cm; $p < 0,01$.

Early e col. (2007) (56) relatam que na Fase I, a circunferência abdominal reduziu em -9,8 cm, em média. Na Fase II, a diferença de -4,5 cm (IC de 95% = -6,6 a -2,5) entre os grupos de tratamento com sibutramina e placebo, na mudança média da circunferência abdominal entre o início e o final do estudo, foi estatisticamente significante ($p < 0,001$).



Simone e col. (2005) (58) relatam que o valor médio da circunferência da cintura no início do estudo foi 110,8 (desvio padrão de 10,5) cm no grupo sibutramina e de 113,6 (10,1) cm no grupo placebo. Os valores médios da circunferência da cintura reduziram durante os três meses em relação aos valores iniciais. No grupo sibutramina, o valor médio final da circunferência da cintura foi 99,3 (9,7) cm e 107,1 (10,9) cm no grupo placebo; $p < 0,001$, mas nenhuma diferença significativa entre os braços de comparação.

Mathus-Vliegen e col. (2005) (59) relatam que entre os pacientes que mantiveram pelo menos 80% do peso total perdido durante a fase com dieta de valor calórico muito baixo, aqueles que receberam sibutramina apresentaram reduções médias na circunferência da cintura em -1,7 cm, do início do estudo ao ponto final.

Wirth e Krause (2001) (60) relatam que o valor médio da circunferência da cintura no início do estudo foi de 106,6 (desvio padrão de 11,3) cm para o grupo sibutramina de uso contínuo, de 106,6 (12,7) cm para o grupo sibutramina de uso intermitente e 106,6 (12,0) cm para pacientes do grupo placebo. Os valores médios da circunferência da cintura reduziram durante as 48 semanas do estudo, -7,8 (IC de 95% = -8,58 a -7,10) cm no grupo sibutramina de uso contínuo, -8,2 (IC de 95% = -8,91 a -7,42) cm no grupo da sibutramina intermitente e -4,1 (IC de 95% = -5,15 a -3,15) cm no grupo placebo.

Gokcel e col. (2001) (61) relatam que o valor médio da circunferência da cintura no início do estudo no grupo sibutramina foi 109,59 (desvio padrão de 1.46) cm e no grupo placebo de 107,84 (2,51) cm. Em relação à medida inicial, houve uma perda média na circunferência da cintura no grupo sibutramina de -8,04 (3,43) cm e no grupo placebo houve um aumento médio de 0,92 (0,49) cm no fim do estudo. Estes valores foram estatisticamente significantes ($p < 0,0001$).

Bray e col. (1999) (62) relatam que não houve diferença estatisticamente significativa na medida da circunferência da cintura durante o período *run-in*. Ao final do estudo, a redução no valor médio da circunferência da cintura no grupo sibutramina, nas dosagens entre 10 e 30 mg, em relação ao grupo placebo, foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Segurança

Suplicy e col. (2014) (54) relatam que, considerando a intenção de tratar, durante as 52 semanas de estudo, o grupo sibutramina apresentou mais efeitos colaterais que o grupo placebo ($p <$



0,001). A frequência cardíaca aumentou nas mulheres do grupo sibutramina [aumento mediano de 6,0 (intervalo interquartil de 2,9 e 9,1) bpm] em comparação com aquelas do grupo placebo [-2,6 (-6,5 e 1,2) bpm]; $p < 0,01$. Boca seca, 18 (60%); constipação, 13 (43,3%); insônia, 7 (23,3%); dor de cabeça, 5 (16,7%) e irritação, 3 (14,3%) foram os principais eventos adversos apresentados pelos indivíduos do grupo sibutramina. Neste grupo, seis participantes descontinuaram o estudo. Destes, dois por efeitos colaterais e dois por falha terapêutica. Estes também estão entre os principais motivos de descontinuação no grupo placebo.

Derosa e col. (2010) (55) relataram que 31 participantes não completaram o estudo e esta retirada prematura incluía efeitos adversos como: dor de cabeça (quatro no grupo sibutramina e dois no grupo sibutramina associado a L-carnitina), constipação (dois no grupo sibutramina e dois no grupo sibutramina associado a L-carnitina), insônia (três no grupo sibutramina e dois no grupo sibutramina associado a L-carnitina), boca seca (um no grupo sibutramina e três no grupo sibutramina mais L-carnitina), aumento da pressão arterial (dois no grupo sibutramina e um no grupo sibutramina mais L-carnitina), aumento da frequência cardíaca (dois no grupo sibutramina e um no grupo sibutramina mais Grupo L-carnitina), mal-estar (um no grupo sibutramina e dois no grupo sibutramina mais L-carnitina) e palpitações (dois no grupo sibutramina mais L-carnitina).

Early e col. (2007) (23) relatam que na Fase I, considerando a intenção de tratar, 85 (57%) pacientes apresentaram eventos adversos que pareciam estar relacionado com a sibutramina. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns ($\geq 11\%$) relatados durante a Fase I foram boca seca, dor de cabeça, infecção, constipação e insônia. Ainda nesta Fase, três pacientes se retiraram do estudo devido a um evento adverso. Na Fase II, 23 (40%) pacientes no grupo sibutramina relataram um evento adverso que parecia estar relacionado com o medicamento. Durante a Fase II, os eventos adversos mais comuns (11%) no grupo da sibutramina foram infecção, dor de cabeça e lesão acidental. Contudo, a maioria dos eventos adversos foi considerada de gravidade leve ou moderada. Um paciente no grupo sibutramina apresentou aumento na pressão diastólica em 15 mmHg, um paciente que recebeu sibutramina na Fase I, mas não foi randomizado para a próxima Fase, e em 13 dos 58 (22,4%) pacientes que continuaram a receber sibutramina na Fase II apresentaram alterações no bpm. Três pacientes do grupo sibutramina (5%) se retiraram prematuramente do estudo devido a eventos adversos.



Wadden e col. (2005) (57) relatam que na semana 18, a pressão arterial sistólica e diastólica diminuíram mais no grupo tratado apenas com modificação do estilo de vida do que no grupo que recebeu sibutramina em monoterapia ou no grupo que recebeu sibutramina mais breve aconselhamento ($p < 0,001$ para ambas as comparações). Em um ano, não houve diferenças significativas entre os grupos nas alterações da pressão arterial sistólica ou diastólica e nas alterações no pulso. Os 34 indivíduos em uso de sibutramina (14 no grupo que recebeu sibutramina isoladamente, 12 no grupo de terapia combinada e 8 no grupo que recebeu sibutramina associada a um breve aconselhamento) receberam doses reduzidas (de 15 mg para 10 mg) em resposta a um aumento da pressão arterial sistólica ou diastólica de 10 mmHg acima das medidas iniciais do estudo ou um aumento na taxa de pulso de $\geq 15\%$. Normalmente, esta redução na dose favoreciam o retorno dos valores elevados à linha de base. Os únicos eventos adversos potencialmente relacionados ao uso da sibutramina foram as palpitações cardíacas e as erupções faciais, que aliviaram após a retirada do medicamento. Não houve diferenças significativas entre os grupos na taxa de eventos adversos.

Simone e col. (2005) (58) relatam eventos adversos em três participantes do grupo sibutramina, enquanto nenhum efeito adverso foi relatado no grupo placebo. Um episódio de ansiedade/insônia e um de taquicardia supraventricular paroxística foram classificados como de gravidade moderada, possivelmente relacionados ao fármaco, causando descontinuação do indivíduo no estudo.

Mathus-Vliegen e col. (2005) (59) relatam que o número de eventos adversos relatados pelos pacientes no grupo sibutramina e no grupo placebo não foi estatisticamente significativa ($p = 0,46$). Eventos adversos graves durante a fase duplo-cego foram relatados por 9 (10%) pacientes no grupo sibutramina e 14 (15%) pacientes no grupo placebo. A maioria dos eventos adversos em ambos os grupos foi considerada improvável de estar relacionada à intervenção.

Appolinario e col. (2003) (37) relatam que quatro pacientes saíram do estudo por causa de eventos adversos, incluindo dois no grupo da sibutramina (insônia e apendicite). O paciente foi hospitalizado para o tratamento da apendicite, mas considerou-se que este evento adverso não tinha relações com o uso da sibutramina. Os principais eventos adversos no grupo sibutramina foram boca seca e constipação. Além disso, houve um pequeno, mas estatisticamente significativo, aumento na frequência cardíaca [batimento médio de 87,1 (desvio padrão de 10,9) bpm] na semana 0 vs. 79,8 (8,7) bpm na semana 12.



Wirth e Krause (2001) (60) relatam que durante o período de adaptação ao uso da sibutramina ou do placebo (período *run-in*), 274 pacientes (25%) apresentaram eventos adversos. Destes, boca seca foi o mais frequente, 70 (6,4%); seguido por constipação, 37 (3,4%); aumento da transpiração, 24 (2,2%) e dor de cabeça, 22 (2,0%). No entanto, 154 pacientes (14%) tiveram os eventos adversos relacionados com a sibutramina. Ainda neste período, houveram 23 (2,1%) desistências do estudo devido a eventos adversos, sendo que dois pacientes (0,2%) apresentaram eventos adversos mais sérios (edema associado a dor na perna esquerda e cólica renal associado a ureterolitíase), mas não foram relacionados com o uso da sibutramina. No período posterior ao *run-in*, 737 de 1.001 pacientes (73,6%) apresentaram eventos adversos e o percentual foi similar em todos os grupos (sibutramina contínua, sibutramina intermitente e placebo, $p = 0,52$). Destes, 47 (4,7%) deixaram o estudo devido a eventos adversos, sendo 13 (3,3%) no grupo da sibutramina intermitente, 25 (6,2%) no grupo da sibutramina contínua e 9 (4,5%) no grupo placebo. No entanto, estas diferenças também não foram significantes ($p = 0,16$). Comparado com o período *run-in*, o número de eventos adversos induzidos pela sibutramina foi menor no período randomizado de 44 semanas (após *run-in*). Neste período, 13 pacientes (1,3%) apresentaram boca seca e 41 (4,1%) constipação. Ainda neste período, 52 pacientes (5,2%) apresentaram eventos adversos mais sérios, 30 (7,4%) no grupo recebendo sibutramina contínua, 10 (2,5%) no grupo de sibutramina intermitente e 12 (6,0%) no grupo placebo. A diferença entre o número de eventos adversos mais sérios entre a terapia induzida e a intermitente foi estatisticamente significativa ($p = 0,002$).

Gokcel e col. (2001) (61) relatam que no grupo sibutramina, um paciente desenvolveu hipertensão e foi retirado do estudo, 11 pacientes relataram boca seca e 16 relataram constipação. No grupo placebo, cinco pacientes tiveram que ser excluídos e trocados para terapia com insulina devido à baixa eficácia do tratamento. Assim, um total de 25 indivíduos no grupo placebo completaram o estudo.

Bray e col. (1999) (62) relatam que os valores médios da pressão arterial sistólica foi de [valor médio de 2,8 (intervalo de -18 a 24) mmHg] no grupo sibutramina 10 mg e 2,7 (-16 a 32) mmHg no grupo sibutramina 15 mg; pressão arterial diastólica, 4,2 (-20 a 26) mmHg no grupo sibutramina 10 mg e 3,4 (-18 a 38) mmHg no grupo sibutramina 15mg, e frequência de pulso, 6,0 (-18 a 29) no grupo sibutramina 10 mg e 6,1 (-16 a 28) mmHg no grupo sibutramina 15 mg, nos pacientes tratados com sibutramina aumentaram gradualmente durante as primeiras



semanas de tratamento e permaneceram constantes. Os dados indicam que a sibutramina causa um pequeno aumento médio relacionado à dose na pressão arterial, embora a única alteração estatisticamente significativa ($p < 0,05$) tenha sido a pressão arterial diastólica no grupo sibutramina 20 mg (dose não indicada pelo fabricante no Brasil). A taxa de pulso também aumentou de maneira dependente da dose da sibutramina, 6,0 (-18 a 29) bpm no grupo sibutramina 10 mg e 6,1 (-16 a 28) no grupo sibutramina 15 mg. Alguns pacientes mostraram uma diminuição na pressão arterial diastólica variando de -26 a -18 mmHg, enquanto outros mostraram um aumento de +26 a +41. Os eventos adversos mais comuns foram boca seca, anorexia e insônia. Um total de 11% dos pacientes interrompeu o estudo devido a eventos adversos e dentre aqueles que foram relacionados ao tratamento e que resultaram em interrupções incluíram hipertensão, palpitações, taquicardia, insônia e dispneia.

Bray e col. (1996) (28) relatam que houve uma diferença estatisticamente significativa no número relatado de eventos adversos em doses crescentes de sibutramina. Os eventos adversos possivelmente relacionados ao medicamento incluíram boca seca, diminuição do apetite, constipação e insônia. Dentre as 14 interrupções de tratamento, cita-se hipertensão, dor no peito, taquicardia e possível derrame.

5.1.6.2. LIMITAÇÕES

Os ECR incluídos e acatados pela SE da Conitec foram considerados como de risco incerto a alto risco de viés, de acordo com o RoB 1.0 da Colaboração Cochrane, apresentando como principais motivos: a descrição insuficiente nos artigos para o julgamento do risco de viés, o número considerável de desfechos não sendo avaliados pela intenção de tratar e a ausência dos protocolos de pesquisa.

A maioria destes estudos (73%) não excederam 12 meses de acompanhamento, sendo que o menor tempo foi de três meses e o maior de 18 meses. Considerando que a obesidade é uma condição crônica, pode se dizer que o tempo destes ensaios foram capazes de demonstrar a eficácia da sibutramina a curto e médio prazo, como fizeram, principalmente frente ao placebo. No entanto, questões como eficácia a longo prazo, segurança, persistência e adesão ainda suscitam dúvidas quando se considera os ECR incluídos neste relatório.

5.1.6.3. RESULTADOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA

Resultados de redução no peso



Douglas e col. (2015) (46) relatam que entre os pacientes que receberam orlistate, o peso médio inicial foi de 103 [desvio padrão (DP) de 21] kg e a perda de peso médio nos primeiros quatro meses foi de -0,94 [intervalo de confiança (IC) de 95% = -0,93 a -0,95] kg/mês, seguido por um aumento entre 5 e 25 meses de 0,16 (IC de 95% = 0,15 a 0,16) kg/mês e um aumento de 0,01 (IC de 95% = 0,00 a 0,02) kg/mês entre 26 e 36 meses. Entre aqueles que receberam sibutramina, o peso médio inicial foi de 101 (21) kg e a perda de peso médio nos primeiros quatro meses foi de -1,28 (IC de 95% = -1,26 a -1,30) kg/mês, seguido por um aumento entre 5 e 24 meses de 0,27 (IC de 95% = 0,26 a 0,28) kg/mês e um aumento de 0,08 (IC de 95% = 0,06 a 0,10) kg/mês entre 25 e 36 meses. Entre aqueles que não receberam medicamento, houve um aumento de peso médio nos primeiros quatro meses de 0,03 (IC de 95% = 0,03 a 0,03) kg/mês, seguido por um aumento entre 5 e 24 meses de 0,06 (IC de 95% = 0,06 a 0,06) kg/mês e um aumento de 0,01 (IC de 95% = 0,01 a 0,02) kg/mês entre 25 e 36 meses. Em uma análise de sensibilidade, as alterações de peso médio nos pacientes que receberam sibutramina com doença cardiovascular foram levemente reduzidas nos primeiros quatro meses em comparação com o grupo da sibutramina como um todo (-1,12 kg/mês) e os pacientes com diabetes pareciam ter um nível ainda mais reduzido de perda de peso médio, com -0,94 kg/mês durante os quatro meses iniciais. Para os autores, os resultados obtidos sugerem uma redução de peso de 2,5 kg em um ano após o início do orlistate, com ganhos de 1,9 kg no ano 2 e 0,3 kg no ano 3, resultando em uma redução geral de 0,3 kg até o final do ano 3. A terapia com sibutramina sugere uma perda de peso inicial, em média 3,0 kg no ano 1, mas foi observado um aumento de 3,2 kg no ano 2 e mais 0,9 kg no ano 3, resultando em um ganho total de 1,2 kg. Os pacientes que não receberam medicamentos tiveram aumentos de peso ao longo do período de três anos, ganhando em média 1,2 kg.

Valsamakis e col. (2004) (64) relatam que, após seis meses, o grupo sibutramina teve uma perda de peso média de 5,4% ($p = 0,0001$), [peso médio final de 123,1 (desvio padrão de 22,7) kg] e o grupo orlistate teve uma perda de peso média de 2,5% ($p = 0,002$), peso médio final de 124,8 (17,7) kg.

Resultados de redução no IMC

Douglas e col. (2015) (46) relatam que entre os pacientes que receberam orlistate a perda média no IMC nos primeiros quatro meses foi de -0,34 (IC de 95% = -0,34 a -0,34) kg/m²/mês, seguido por um aumento entre 5 e 25 meses de 0,06 (IC de 95% = 0,06 a 0,06) kg/m²/mês e um aumento



de 0,01 (IC de 95% = 0,00 a 0,01) kg/m²/mês entre 26 e 36 meses. Entre aqueles que receberam sibutramina, a perda média nos primeiros quatro meses foi de -0,47 (IC de 95% = -0,46 a -0,48) kg/m²/mês, seguido por um aumento entre 5 e 25 meses de 0,10 (IC de 95% = 0,10 a 0,10) kg/m²/mês e um aumento de 0,03 (IC de 95% = 0,10 a 0,10) kg/m²/mês entre 26 e 36 meses. Entre aqueles que não receberam medicamento, houve um aumento médio nos primeiros quatro meses de 0,01 (IC de 95% = 0,01 a 0,01) kg/m²/mês, seguido por um aumento entre 5 e 25 meses de 0,02 (IC de 95% = 0,02 a 0,02) kg/m²/mês e uma manutenção 0,00 (IC de 95% = 0,00 a 0,01) kg/m²/mês entre 25 e 36 meses. Em três anos, a terapia com orlistate resultou em uma redução média no IMC de 0,14 kg/m² e a terapia com sibutramina em um aumento médio no IMC de 0,48 kg/m².

Valsamakis e col. (2004) (64) o grupo sibutramina teve uma redução média de 5,4% do IMC (p = 0,0001), valor final médio de 43,4 (7,4) kg/m² e o grupo orlistate uma redução média de 2,5% no IMC (p = 0,002), valor médio final de 44 (5) kg/m².

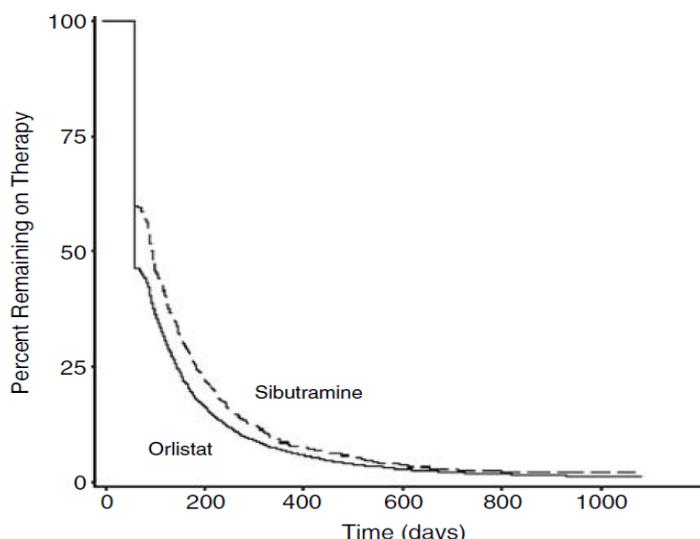
Resultados de redução na circunferência abdominal

Valsamakis e col. (2004) (64) relatam que no grupo tratado com sibutramina a circunferência abdominal foi reduzida em 3,6% (p = 0,002), valor médio final de 128,6 (16,6) cm e no grupo orlistate a circunferência abdominal foi reduzida em 2,3% (p = 0,08), valor médio final de 134,4 (2,1) cm.

Resultados de persistência

Douglas e col. (2015) (46) relatam que 28% dos pacientes do orlistate e 23% daqueles da sibutramina receberam apenas uma única receita dos respectivos medicamentos. Além disso, apenas 22% receberam orlistate no ano dois e 13% no ano três. Para a sibutramina, 18% receberam prescrições no ano dois e 10% no ano três.

Padwal e col. (2007) (63) relatam que o tempo médio de acompanhamento foi de 116 (desvio padrão de 115) dias para o orlistate e 135 (125) dias para a sibutramina. As taxas de persistência de seis meses, um ano e dois anos com o orlistate foram de 18, 6 e 2%, respectivamente. Ao passo que as taxas correspondentes para a sibutramina foram 26, 8 e 2%, respectivamente. Muitos pacientes interromperam o tratamento após a prescrição inicial (Figura 15).



Fonte: Padwal e col. (2007) (63)

Figura 13. Gráfico de Kaplan-Meier demonstrando persistência a longo prazo com orlistate e sibutramina

Segurança

Valsamakis e col. (2004) (64) relatam que no grupo sibutramina houve um aumento na pressão sistólica (1,9%) e na diastólica (2,3%), mas não foram estatisticamente significante ($p > 0,05$). Já no grupo orlistate houve uma redução na pressão sistólica (-6,4%) e na diastólica (-9,7%), mas também sem significância estatística, $p = 0,221$ e $p = 0,205$, respectivamente.

5.1.6.4. LIMITAÇÕES

Os estudos de Douglas e col., 2015 (46), Padwal e col., 2007 (63) e Valsamakis e col., 2004 (64) foram classificados como de baixa qualidade metodológica, considerando a Escala de New Castle Ottawa para estudos observacionais de coorte.

Douglas e col., 2015 (46) e Padwal e col., 2007 (63) são estudos provenientes de duas grandes bases de dados e trazem consigo evidências de mundo real, importantes na avaliação das tecnologias em saúde e no subsídio para as tomadas de decisões, pois ressaltam a tecnologia sendo utilizada fora das condições ideais dos ECR e, geralmente, com um número maior de indivíduos e com um tempo maior de acompanhamento. Porém, como todos os estudos retrospectivos oriundos de base de dados administrativos, as informações tendem a ser incompletas e inconsistentes quando se almeja realizar pesquisas tão específicas quanto as de efetividade e persistência. Isto explica a presença de valores ou variações confusas no peso



relatado por Douglas e col., 2015 (46) ou a ausência de dados de IMC relatado por Padwal e col., 2007 (63), resultando na exclusão de pacientes ou assumindo o pressuposto de que todos os indivíduos em uso de orlistate ou sibutramina seguiram o recomendado pelos protocolos clínicos de tratamento e acompanhamento dos pacientes com sobrepeso ou obesidade, como fizeram os autores dos respectivos estudos.

Já Valsamakis e col., 2004 (64) realizaram uma coorte prospectiva e também avaliaram o uso da sibutramina e do orlistate em um ambiente de vida real, embora o seu número de pacientes tenha sido menor, assim como o seu tempo de acompanhamento. Além disso, não ficou tão evidente se houve perda de participante no decorrer do estudo, implicando na qualidade metodológica. Valsamakis e col., 2004 (64) juntamente com Douglas e col., 2015 (46) e Padwal e col., 2007 (63) não foram bem avaliados sob a perspectiva de comparabilidade da Escala de New Castle Ottawa entre os grupos intervenção e comparador. Ou seja, estes estudos não foram randomizados e não houve a comparação das características e das medidas iniciais ou pareamento entre os grupos, visando deixar claro que não são estatisticamente distintos e que os desfechos tendem a não ser impactados por fatores confundidores.

Contudo, é válido destacar que para os fins que se propõe a inclusão destes estudos observacionais neste Relatório de Recomendação, esta perspectiva de comparabilidade e a falta de randomização não impactam tanto, pois não se buscou comparar o efeito da sibutramina frente ao orlistate ou ao placebo, mas mostrar a ação destas tecnologias nas condições cotidianas de tratamento, sem a intervenção, principalmente no que se refere a seleção dos participantes, dos estudos experimentais.

5.2. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante delineou um estudo de custo-efetividade da sibutramina 15 mg comparado ao tratamento não farmacológico disponibilizado no SUS, em indivíduos adultos (sem DCV e sem DM) e com obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), sob a perspectiva do SUS (52), que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (93) (Quadro 27).



Quadro 25. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

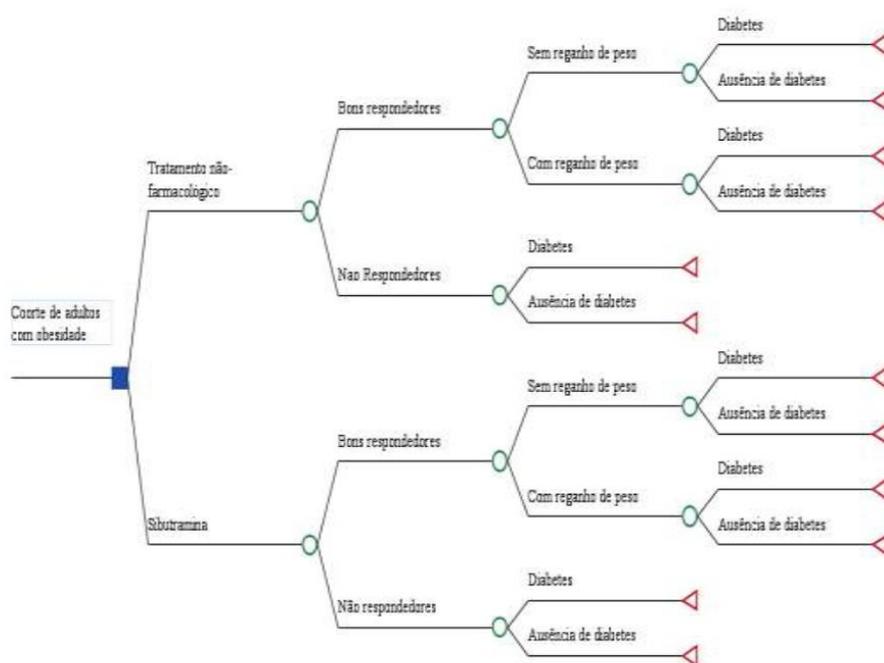
Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção versus comparador)	Sibutramina 15 mg versus tratamento não farmacológico disponibilizado no SUS	Adequado para a pergunta de estudo elaborada, considerando a proposta de incorporação
População em estudo e subgrupos	Indivíduos adultos (sem DCV e sem DM) e com obesidade (IMC > 30 kg/m ²)	Adequado, considerando a pergunta do estudo e o desfecho de saúde utilizado
Desfechos de saúde utilizados	Redução na incidência de DM2	Adequado
Horizonte temporal	Um ano (casos de diabetes foram analisados por cinco anos)	Considerando o estado crônico da obesidade, um horizonte temporal para toda a vida seria adequado
Taxa de desconto	Não utilizada	Adequado, considerando o horizonte temporal de um ano proposto pelo demandante
Perspectiva da análise	SUS	Adequado à proposta de incorporação
Medidas da efetividade	Perda de 10% do peso	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicado	Adequado para o modelo proposto



Estimativa de recursos despendidos e de custos	<p>Custo com sibutramina 15 mg</p> <p>Custos do tratamento não farmacológico disponibilizado no SUS</p> <p>Custo com o tratamento anual, em nível ambulatorial, do DM2</p>	<p>Pode ser utilizado o menor custo da sibutramina 15 mg, mas é recomendado que se considere valores mais atuais. No ano de 2018, o menor valor registrado no BPS foi de R\$ 0,55 (divergindo dos R\$ 0,48 informado pelo demandante) e no ano de 2019 este valor é de R\$ 0,59</p> <p>É possível estimar o custo do tratamento não farmacológico disponibilizado no SUS e poderia ter sido feito</p> <p>O custo com o tratamento ambulatorial do DM2 está superestimado, pois o custo médico direto estimado apresentou inconsistência, assim como a conversão do valor em Dólar Americano PPP para o Real (discutido com mais detalhes adiante)</p>
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado à proposta de incorporação, na perspectiva do SUS
Método de modelagem	Árvore de decisão	Considerando o estado crônico da obesidade, poderia ter utilizado o Markov
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Poderia ter utilizados dados da literatura ou de base de dados públicos em algumas variáveis, como a variação na probabilidade de resposta ao tratamento e no preço da sibutramina

PPP: Paridade do Poder de Compra (*United States Dollar Purchasing Power Parity*)

À vista disso, foi elaborada uma árvore de decisão comparando o tratamento com sibutramina ao tratamento não farmacológico (aconselhamento dietético e prática de atividade física). Indivíduos com obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) e com idade média de 40 anos seriam tratados com sibutramina 15 mg ao dia ou com um tratamento não farmacológico por um ano (Figura 16) (52).



Fonte: Abeso, 2019 (52)

Figura 14. Árvore de decisão comparando o tratamento da obesidade com sibutramina e o tratamento não farmacológico

O demandante considerou que 5% da população de adultos com obesidade em tratamento não farmacológico atingiria uma perda de peso de 10% em um ano. No caso da sibutramina, os autores relatam que, na meta-análise dos ECR elaborada para o Dossiê, aproximadamente 21% dos indivíduos abandonam o tratamento precocemente, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, e 79% dos indivíduos poderiam manter o uso da sibutramina. Dando sequência, a probabilidade de resposta com sibutramina foi extraída da RS com meta-análise de ECR do tratamento farmacológico da obesidade de Rucker e col. (2007) (42), que demonstrou perdas de peso de 5% e 10% em 32% e 18% dos pacientes em uso de sibutramina, respectivamente (52).

O reganho de peso após a utilização de um ano de sibutramina ou do tratamento não farmacológico foi extraído de uma meta-análise de proporção conduzida para a elaboração do Dossiê e o valor encontrado foi de 70% em cinco anos, segundo descreve o demandante (52).

Para os elaboradores do Dossiê, a sibutramina é muito bem tolerada, sendo os efeitos colaterais mais citados na literatura: a constipação intestinal e a boca seca. Em função



disso, não foram incluídos no modelo dados sobre efeitos colaterais. Para eles, 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 (52).

O desfecho analisado foi a redução na incidência de DM2 após a perda de peso em um período de cinco anos. Dito isso, os elaboradores do Dossiê assumiram 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 usando o tratamento não farmacológico. Como forma de obter a probabilidade de diabetes nos pacientes que utilizam tratamento farmacológico e não farmacológico, eles conduziram uma nova meta-análise de proporções, utilizando os dados coletados do estudo de Haw e col. (2017) (94). Segundo o demandante, os estudos primários avaliados na meta-análise 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, assumiram que os valores dessas probabilidades se estenderiam ao longo de cinco anos para os indivíduos que não apresentassem ganho de peso e, na análise de sensibilidade, eles testaram valores com limites inferiores e superiores em torno da medida obtida (52).

Conforme descreve o demandante, na ausência dos 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 (52).

Com relação à sibutramina, o demandante informa que desde 2016 este medicamento tem sido registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS) e que os valores unitários da apresentação de 15 mg variam de R\$ 0,48 a R\$ 1,48 por comprimido. Assim, foi assumido o menor custo do tratamento com sibutramina por um ano (R\$ 175,20), pois o demandante acredita que na possibilidade de compra centralizada pelo governo federal, grandes descontos poderão ser negociados (52).

Para estimativa do custo do diabetes, o demandante utilizou os resultados do estudo de Bahia e col. (2011) (95), que estimou o custo anual do tratamento ambulatorial de um indivíduo com DM2 no SUS. Para o Dossiê, 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. Desse modo, o custo anual por paciente seria de US\$ 1.335 (R\$ 5.062), de acordo a taxa de conversão disponibilizada pelo Banco Central do Brasil para 2018 (US\$ 1 = R\$ 3,7918) (52).

Para a ACE, o demandante utilizou a taxa de mortalidade da população adulta brasileira obtida por meio das tábuas de mortalidade publicadas pelo IBGE e assumiu que a presença de diabetes dobraria o risco de morte. Segundo o demandante, essa premissa foi baseada nos resultados de estudos de mortalidade em diversas populações com diabetes que mostraram um risco relativo de morte em torno de 2, embora existam variações entre sexos e faixas etárias (52).

Na sequência, o demandante elaborou uma análise de sensibilidade determinística para verificar a influência das variáveis no resultado final, os valores mínimos e máximos foram determinados a partir de busca bibliográfica. Na ausência de dados da literatura, uma variação de 30% em torno da medida pontual foi utilizada. Desta forma, foi elaborado um diagrama de tornado explicitando as informações mais impactantes na razão de custo-efetividade incremental (52).

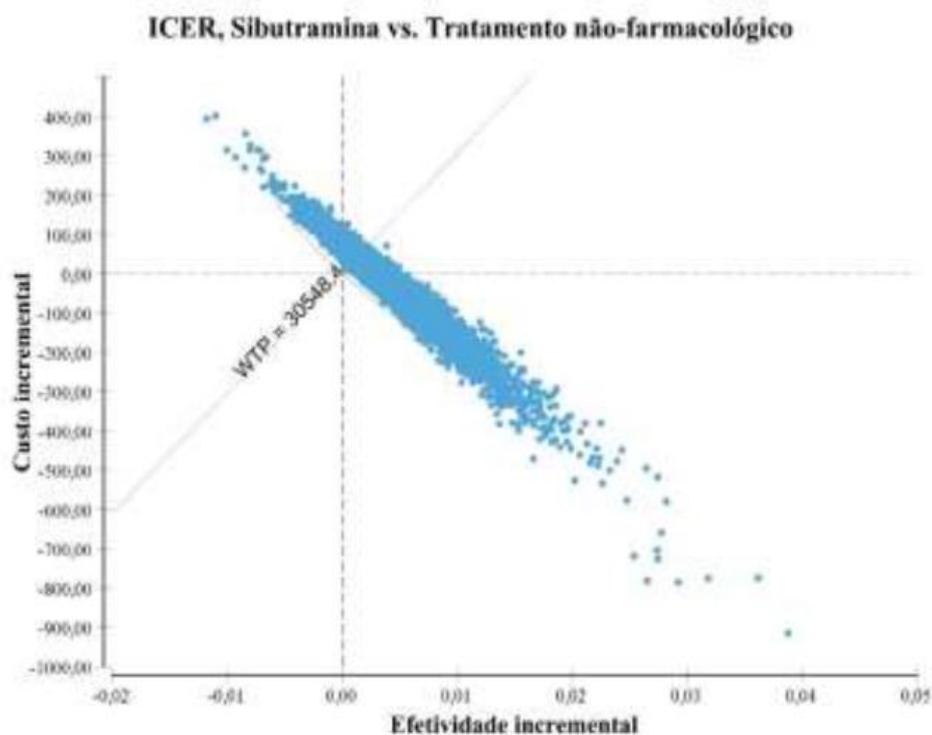
A partir dos resultados do diagrama de tornado, o demandante elaborou uma análise de sensibilidade probabilística, simulando 10.000 amostras dentro da árvore de decisão com o objetivo de verificar o desempenho do modelo e o percentual de casos dentro dos cenários de aceitabilidade da nova tecnologia. Ainda segundo o demandante, os custos e as 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 (52).

Por fim, os elaboradores do Dossiê utilizaram o valor de uma vez o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do Brasil (R\$ 30.548,40 para o ano de 2016, segundo apuração demandante no IBGE) (52).

Na apresentação dos resultados encontrados, o demandante relata que a estratégia de tratamento com sibutramina foi dominante para o caso base, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de -R\$ 602,35 (isto é, uma economia de R\$ 602,35). Segundo informa os elaboradores, após a análise de sensibilidade, não houve modificação



significativa dos resultados. Assim, 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-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) (52).

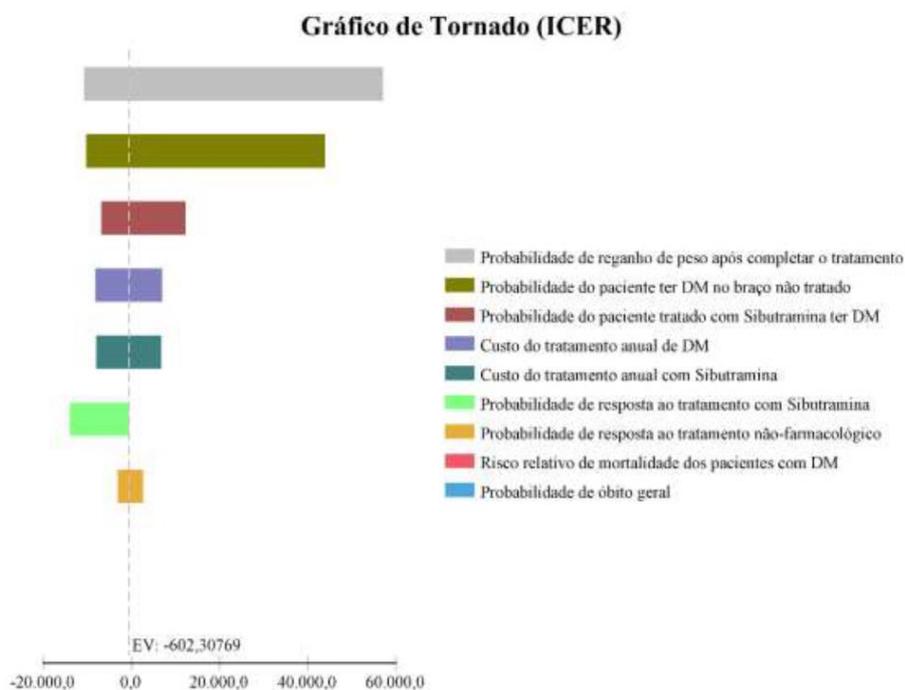


*WTP = *willingness to pay* (limiar de disposição a pagar)

Fonte: Abeso, 2019 (52)

Figura 15. Gráfico de custo-efetividade, segundo o limiar de disposição a pagar

Os parâmetros que mais influenciaram os resultados foram a probabilidade de ganho de peso ao longo de cinco anos e a probabilidade de desenvolver diabetes no grupo em tratamento não farmacológico, conforme demonstrado na Figura 18 pelo demandante (52).



ICER = *incremental cost-effectiveness ratio* (razão de custo-efetividade incremental)
Fonte: Abeso, 2019 (52)

Figura 16. Gráfico de Tornado da influência dos parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade sobre os resultados

5.2.1 LIMITAÇÕES

A probabilidade de abandono do tratamento com sibutramina no primeiro ano em 21% foi extraída de uma meta-análise que avaliou os 41 ECR incluídos pelo demandante na elaboração do Dossiê, totalizando 4.914 pacientes tratados com sibutramina e 2.591 no grupo controle. Esta meta-análise apresentou uma razão de chances de abandono de 0,79 (IC de 95% = 0,67 a 0,92) e uma heterogeneidade de ($I^2 = 29\%$), classificada como baixa pelos autores. No entanto, é preciso considerar que destes 41 ECR, a SE da Conitec verificou que 11 atenderam ao PICOS estabelecido pelo demandante, a saber: pacientes adultos com obesidade e sem fatores de risco cardiovasculares e estudos de ECR. Além disso, estes estudos apresentaram mais de um tipo de comparador, como placebo, orlistate, mudança de hábitos alimentares e comportamentais. Por fim, houve também uma diversidade nestes estudos quanto a dosagem e a posologia da sibutramina. Ou seja, todos estes fatores podem contribuir para sub ou superestimar a probabilidade de abandono do tratamento com a sibutramina. É válido salientar que parece ter havido uma inconsistência entre o percentual de abandono no uso da



sibutramina utilizado e o valor encontrado na meta-análise, mas por ausência da planilha contendo os cálculos e o modelo, não foi possível certificar.

A probabilidade de resposta ao tratamento com sibutramina na perda de 10% do peso foi extraída de uma RS com meta-análise (42), que considerou sete ECR, totalizando 1.464 participantes, e encontrou uma diferença de risco relativo de 0,18 (IC de 95% = 0,11 a 0,25) entre a sibutramina e o comparador. Dentre os ECR incluídos nesta meta-análise para perda de peso, não foi descrito se todos os estudos também apresentaram a perda de peso na faixa $\geq 10\%$. De qualquer forma, cumpre dizer que destes sete estudos, quatro não atenderam ao PICOS estabelecido pelo demandante, gerando uma incerteza quanto ao uso desta medida de efeito para a pergunta proposta no Dossiê. Estes quatro estudos também contribuíram para que a RS de Rucker e col., 2007 (42) não fosse considerada neste Relatório de Recomendação pela SE da Conitec.

A probabilidade de reganho de peso após tratamento com sibutramina ou tratamento disponibilizado pelo SUS (70%) foi proveniente de uma meta-análise elaborada pelo demandante, embora também esteja informado que foi oriundo de três estudos de avaliação econômica, conforme descrito no Dossiê. De acordo com a Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (93), os dados a serem utilizados em uma avaliação econômica devem ser, preferencialmente, originados de estudos primários, como os ECR e estudos de coorte. Caso nesta avaliação econômica proposta pelo demandante, a probabilidade de reganho de peso tenha sido extraído do estudo de avaliação econômica, isto poderia ter sido feito diretamente dos ECR, inclusive aqueles utilizados pelos estudos de avaliação econômica referenciados. Até porque, em um destes estudos de avaliação econômica, os autores relatam que o IMC dos participantes variou de 27 a 40 kg/m², incluindo, portanto, pacientes com sobrepeso, o que não atende ao PICOS estabelecido pelo demandante. Caso tenha realizado a meta-análise, o que também seria recomendado, ela poderia ter sido apresentada no Dossiê.

As probabilidades de desenvolver DM2 com o tratamento não farmacológico (15%) e com a sibutramina (8%) não foram encontrados no estudo de Haw e col. (2017) (94), conforme descrito no Dossiê, inclusive como Sonya Haw et al., 2017. Além dos valores divergirem, 45% com o tratamento não farmacológico e 29% com intervenção farmacológica, sendo que estes valores reduziram a 28% e 5%, respectivamente, em um período que variou de duas semanas a aproximadamente nove anos, após o fim do estudo, a sibutramina não foi um dos medicamentos



utilizados para a redução do peso e os autores relatam que a heterogeneidade foi mais alta entre os estudos que utilizaram medicamentos (I^2 variou de 0% a 89%) frente aos estudos sem intervenção farmacológica (I^2 variou de 0% a 36%). Por fim, dos 43 estudos incluídos nas meta-análises, 38 eram ECR e o restante eram continuidade de alguns destes estudos. A maioria, 27 dos 38 ECR (71%), foram avaliados como de médio a baixa qualidade metodológica.

A probabilidade de óbito geral (1,46%) utilizado pelo demandante poderia não ser considerado no Dossiê, haja vista que as projeções da população do Brasil são elaboradas com base nas informações sobre os componentes da dinâmica demográfica oriundas dos censos demográficos, das pesquisas domiciliares por amostragem e dos registros administrativos de nascimentos e óbitos investigados pelo IBGE (96).

Para a análise de custo-efetividade (ACE), o demandante utilizou um modelo de árvore de decisão (Figura 16). Apesar de informar que incluiu a mortalidade na avaliação econômica, este parâmetro não está presente na árvore de decisão proposta, caracterizando uma inconsistência no modelo. Além do que, é válido salientar que considerar o risco relativo de óbito dos pacientes com DM2 parece plausível, desde que sejam valores que não gerem mais incertezas ao modelo. Não está claro no Dossiê como foi utilizado o risco relativo de óbito dos pacientes com DM2, se foi diretamente sobre as projeções da população do Brasil ou se foi sobre a probabilidade de óbito geral para posteriormente ser aplicado sobre as projeções da população do Brasil. De qualquer forma, há que se considerar os componentes da dinâmica demográfica nas projeções da população brasileira estimadas pelo IBGE e descritas anteriormente.

Em se tratando do custo do diabetes, o demandante utilizou os resultados do estudo de Bahia e col. (2011) (95), que estimou o custo do tratamento ambulatorial de pacientes com DM2 no SUS. O valor estimado para o custo médico direto de um indivíduo em Dólar Americano ajustado pela Paridade do Poder de Compra [*United States Dollar Purchasing Power Parity* (Dólar PPP - US\$ PPP)] foi de 1.014, correspondendo a R\$ 2.057,41, considerando o ano de 2018 (1 US\$ PPP = R\$ 2,029; metodologia *PPP conversion factor, GDP - LCU per international \$*) (97). Este valor diverge do proposto pelo demandante, que foi de US\$ PPP 1.335,00, equivalente a R\$ 2.708,72, porque na metodologia do Dossiê não estavam previstos os custos diretos não-médicos provenientes dos serviços ambulatoriais. Além disso, ao se realizar a



conversão para o Real, o adequado é utilizar a mesma metodologia utilizada para se chegar ao Dólar PPP, diferente do que foi realizado no Dossiê.

Com relação aos custos com DM2 nos respondedores, considerar estes valores superestimam os gastos ambulatoriais com o tratamento ou o acompanhamento desta condição, em ambos os braços, com sibutramina ou sem intervenção farmacológica. Afinal, a incidência de DM2 nestes pacientes podem não estar relacionados com a obesidade.

Há que se ter cautela com a premissa adotada pelo demandante de 5% de probabilidade de resposta ao tratamento não farmacológico na perda de 10% de peso. É válido lembrar que a maioria dos ECR incluídos no Dossiê apresentavam em sua metodologia o uso da sibutramina e do controle associados à mudança de hábitos alimentares e comportamentais, que, inclusive, apresentaram resultados na perda de peso superiores ao uso da sibutramina de forma isolada (57). Demonstrando a importância dos procedimentos não farmacológicos na redução do peso e na sua manutenção.

Por fim, as incertezas e as limitações nos parâmetros e premissas adotados na avaliação econômica, somados à indisponibilidade de planilhas eletrônicas completas e impossibilidade de conferência e reprodução dos cálculos utilizados em sua elaboração, podem estar sub ou superestimando a estimativa obtida, impactando na compreensão das consequências financeiras oriundas de uma provável incorporação da sibutramina no SUS.

5.3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Em sua análise de impacto orçamentário (AIO), o demandante calculou a população elegível com base nas projeções obtidas pelo IBGE para o ano de 2018 a 2022, considerando a faixa etária recomendada pelo fabricante para o uso da sibutramina (≥ 18 e ≤ 65 anos). A prevalência da obesidade foi extraída da Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE (POF/IBGE 2008 - 2009) e a taxa de crescimento anual da obesidade foi obtida por meio dos resultados do VIGITEL 2017 (0,67% ao ano para homens e mulheres) (52).

Na sequência, o demandante considerou a contraindicação da sibutramina para indivíduos que apresentam doença cardiovascular e excluiu 7,7% da população na AIO, por meio do somatório dos indivíduos com doença coronariana (4,7%), doença cerebrovascular (1,3%) e insuficiência cardíaca congestiva (1,7%) provenientes do estudo ELSA (Estudo Longitudinal da



Saúde do Adulto). Por fim, o demandante restringe o período de uso da sibutramina em 12 meses, estabelecido por um painel de especialistas (52).

A partir da definição da população elegível, o demandante realizou duas AIO em cinco 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%), extraída da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2013, foi excluída. Segundo o demandante, os pacientes com diabetes foram excluídos visando avaliar o impacto da redução de peso sobre a incidência de diabetes e os respectivos custos do tratamento. Neste caso, o demandante utilizou dados da literatura para estimar a incidência de diabetes a cada ano na população com obesidade e a redução de casos após a perda de peso (52).

O demandante também considerou na AIO uma taxa de difusão da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS de 50% ao ano para os cinco anos, assumindo que apenas metade da população elegível teria acesso aos serviços de saúde e ao tratamento com sibutramina e alegando ausência de dados disponíveis (52).

Por fim, o demandante utilizou o custo do comprimido de sibutramina 15 mg do BPS e considerou o menor custo do tratamento por um ano (R\$ 0,48 por comprimido, R\$ 175,20 em um ano) e os custos evitados com base na redução do número de casos de diabetes ao longo de cinco anos também foram incluídos na AIO (52).

Dito tudo isso e considerando diferentes valores de efetividade (18%, 46% e 52%), extraídos de três estudos com desenhos epidemiológicos distintos, para o tratamento da sibutramina, foi apresentado um impacto orçamentário em cinco anos, que variou de R\$ 542.295.243 à R\$ 902.534.227 (Quadros 28, 29 e 30) (52).

Quadro 26. Impacto orçamentário em cinco anos da incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 18%

Cenário 1 - Efetividade de 18% (proveniente de uma meta-análise)					
Custo da sibutramina 15 mg (R\$)*					
2018	2019	2020	2021	2022	Total
444.708.457	24.664.711	24.383.590	24.298.052	24.240.431	542.295.243

* Os centavos estão suprimidos
Fonte: Abeso, 2019 (52)



Quadro 27. Impacto orçamentário em cinco anos da incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 46%

Cenário 2 - Efetividade de 46% (proveniente de um ECR)					
Custo da sibutramina 15 mg (R\$)*					
2018	2019	2020	2021	2022	Total
687.276.707	38.118.190	37.683.730	37.551.536	37.462.485	838.092.649

* Os centavos estão suprimidos

Fonte: Abeso, 2019 (52)

Quadro 28. Impacto orçamentário em cinco anos da incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 52%

Cenário 3 - Efetividade de 52% (proveniente de um estudo de mundo real)					
Custo da sibutramina 15 mg (R\$)*					
2018	2019	2020	2021	2022	Total
740.121.933	41.049.126	40.585.261	40.438.902	40.343.004	902.534.227

* Os centavos estão suprimidos

Fonte: Abeso, 2019 (52)

Considerando a variação na taxa de difusão e o maior e o menor valor de efetividade da sibutramina, o demandante apresentou novos cenários da AIO (Quadro 31) (52).

Quadro 29. Impacto orçamentário em cinco anos considerando diferentes taxas de difusão e o menor e o maior valor de efetividade

Taxa de difusão a cada ano	Impacto orçamentário em cinco anos (R\$)*	
	Menor efetividade	Maior efetividade
Caso base		
50% - 50% - 50% - 50% - 50%	542.295.243	902.534.227
Outros cenários		
20% - 30% - 40% - 50% - 60%	650.754.292	1.083.041.072
30% - 40% - 50% - 60% - 70%	759.213.341	1.263.547.918
40% - 50% - 60% - 70% - 80%	867.672.390	1.444.054.763
50% - 60% - 70% - 80% - 90%	976.131.438	1.629.561.608
60% - 70% - 80% - 90% - 100%	1.084.590.487	1.805.068.454

* Os centavos estão suprimidos

Fonte: Abeso, 2019 (52)



Dando sequência, o demandante apresentou a AIO do tratamento com sibutramina considerando o percentual de indivíduos com obesidade que responderam bem ao tratamento (perda de 10% de peso em relação à medida de início do tratamento) e mantiveram esta perda em cinco anos, levando a uma menor incidência de diabetes. No caso-base (efetividade de 18% e taxa de difusão de 50%), estima-se que haveria menos 259.136 casos de diabetes em cinco anos e R\$ 1.311.745.328 de custos evitados para o tratamento ambulatorial destes indivíduos. Subtraindo o custo com a aquisição da sibutramina ocorreria uma economia no orçamento de R\$ 769.450.084, em cinco anos (Quadro 32). Quando o demandante assumiu maiores efetividades do tratamento com sibutramina (46% e 52%), estima-se que haveria 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 cinco anos (Quadros 33 e 34) (52).

Quadro 30. Impacto orçamentário em cinco anos e número de casos evitáveis de DM2 com a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 18%

Custos	2018	2019	2020	2021	2022	Total
SIB (R\$)	444.708.457	24.664.711	24.383.590	24.298.052	24.240.431	542.295.243
Novos casos de DM2 (R\$)	416.828.880	247.017.086	259.171.603	271.367.904	283.547.307	1.477.932.782
Total	861.537.337	271.681.798	283.555.193	295.665.957	307.787.738	2.020.228.025
Casos evitados de DM2 (n)	-	65.496	64.749	64.522	64.369	259.136
Evitado (R\$)	-	331.538.940	327.760.161	326.610.380	325.835.845	1.311.745.328
Evitado com SIB (R\$)	-	306.874.229	303.376.571	302.312.327	301.595.414	769.450.084

* Os centavos estão suprimidos; DM2: diabetes melito tipo 2; SIB: sibutramina
Fonte: Abeso, 2019 (52)



Quadro 31. Impacto orçamentário em cinco anos e número de casos evitáveis de DM2 com a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 46%

Custos	2018	2019	2020	2021	2022	Total
SIB (R\$)	687.276.707	38.118.190	37.683.730	37.551.536	37.462.485	838.092.649
Novos casos de DM2 (R\$)	367.302.498	244.270.222	256.456.046	268.661.874	280.847.69	1.417.538.335
Total	1.054.579.205	282.388.412	294.139.777	306.213.410	318.310.179	2.255.630.985
Casos evitados de DM2 (n)	-	167.378	165.470	164.890	164.499	662.236
Evitado (R\$)	-	847.266.180	837.609.301	834.670.971	832.691.606	3.352.238.060
Evitado com SIB (R\$)	-	809.147.990	799.925.571	797.119.435	795.229.120	2.514.145.411

* Os centavos estão suprimidos; DM2: diabetes melito tipo 2; SIB: sibutramina
Fonte: Abeso, 2019 (52)

Quadro 32. Impacto orçamentário em cinco anos e número de casos evitáveis de DM2 com a incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade no SUS, considerando uma taxa de difusão de 50% e efetividade de 52,1%

Custos	2018	2019	2020	2021	2022	Total
SIB (R\$)	740.121.933	41.049.126	40.581.261	40.438.902	40.343.004	902.534.227
Novos casos de DM2 (R\$)	356.512.822	243.671.798	255.864.443	268.072.346	280.259.563	1.404.380.974
Total	1.096.634.755	284.720.924	296.445.704	308.511.248	320.602.567	2.306.915.201
Casos evitados de DM2 (n)	-	189.573	187.413	186.755	186.312	750.054
Evitado (R\$)	-	959.621.043	948.683.578	945.355.600	943.113.753	3.796.773.977
Evitado com SIB (R\$)	-	918.571.917	908.102.317	904.916.698	902.770.749	2.894.239.750

* Os centavos estão suprimidos; DM2: diabetes melito tipo 2; SIB: sibutramina
Fonte: Abeso, 2019 (52)

5.3.1 LIMITAÇÕES

Para se chegar ao cálculo da população elegível, o demandante utilizou a prevalência da obesidade entre homens e mulheres proveniente dos dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF). Embora a prevalência da obesidade do sistema de vigilância de



fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) esteja mais atualizado, o demandante justifica a utilização do POF devido a obtenção direta do peso e da altura dos participantes em seus domicílios, ao invés do peso e da altura autorreferenciados do VIGITEL. Neste caso, o demandante poderia ter utilizado a prevalência de ambos e criado cenários distintos, como forma de se realizar análise de sensibilidade e mitigar as incertezas na estimativa da população alvo.

Dando sequência ao cálculo da população de interesse, o demandante excluiu os indivíduos com doenças cardiovasculares, alegando ser uma contraindicação ao uso da sibutramina. No próprio Dossiê foi reconhecido a possibilidade de se ter superestimado o número destes indivíduos, uma vez que para se chegar a este valor realizou-se a somatória dos percentuais de pacientes com doença coronariana, doença cerebrovascular e insuficiência cardíaca congestiva. A SE da Conitec concorda com o demandante e não considera adequado este procedimento, haja vista que um mesmo indivíduo pode possuir mais de uma condição simultaneamente. Desta forma, aplicando o somatório dos percentuais, este paciente estaria sendo contabilizado mais de uma vez, diminuindo o número da população elegível para o uso da sibutramina.

Uma premissa adotada na AIO e que requer prudência é a que considera 10% da população com obesidade em tratamento não farmacológico teria sucesso terapêutico. Como já foi dito na análise da ACE, a maioria dos ECR incluídos no Dossiê apresentava em sua metodologia o uso da sibutramina e do controle associados à mudança de hábitos alimentares e comportamentais, que, inclusive, apresentou resultados na perda de peso superiores ao uso da sibutramina de forma isolada em um dos estudos (57). Assim, estes ensaios poderiam auxiliar na estimativa de efeito do tratamento não farmacológico.

Outra premissa que também necessita de uma atenção especial é a que restringe o período de uso da sibutramina em até 12 meses, estabelecido por um painel de especialistas (52). É válido lembrar que a maioria dos estudos incluídos pelo demandante no Dossiê teve um tempo de acompanhamento até 12 meses, mas também é necessário frisar que o fabricante recomenda o uso da sibutramina por até dois anos. Assim, o demandante poderia trabalhar com cenários que considerassem esta incerteza.



Em se tratando da incidência de diabetes na população adulta com obesidade utilizada no Dossiê, recomenda-se cautela, pois esta premissa foi extraída de uma coorte que acompanhou a saúde de enfermeiras, com idade entre 30 e 55 anos e IMC a partir de 22 kg/m², de 1976 a 1990, nos Estados Unidos (98). Ou seja, considerando a população proposta pelo demandante em sua pergunta e a especificidade da população desta coorte, a extrapolação dos resultados do estudo de Colditz e col. (1995) (98) tendem a agregar mais incertezas ao modelo.

O percentual de bons respondedores (perda de 10% em relação ao peso inicial) extraído do estudo de Rucker e col. (2007) (13) já foi ponderado nas limitações da ACE, restando os estudos de James e col. (2000) (23) e Dedov e col. (2017) (32). Estes estudos não foram acatados para este Relatório por não preencherem o PICOS da revisão de literatura do demandante e da SE da Conitec, respectivamente. James e col. (2000) (23) apontam que 46% (94 pacientes do total de 206 utilizando sibutramina), número utilizado na AIO do Dossiê, mantiveram 10% de perda de peso após 18 meses do início da fase randomizada em uma análise por intenção de tratar. Porém, este estudo incluiu pacientes com idade de 17 anos (fora do PICOS proposto pelo demandante), dose de sibutramina de 20mg (dose não autorizada no Brasil e distinta daquela solicitada pelo demandante) e a indústria participou no financiamento do estudo. Dedov e col. (2017) (32) apontam que, na prática clínica, 52,1% (13.683 pacientes), número utilizado na AIO do Dossiê, alcançaram uma perda de peso entre 10 e 20% em um ano. Do número total da coorte, 64,5% (45.016 pacientes) alcançaram uma perda de peso superior a 10% em seis meses. Contudo, dentre os participantes, o IMC no início do estudo prospectivo variou de 20,7 a 73,7 kg/m². Este estudo recebeu apoio de uma companhia farmacêutica da Rússia.

As ponderações acerca do percentual de abandono do tratamento, do percentual de redução de novos casos de diabetes com a perda de peso, da mortalidade geral da população adulta brasileira, da mortalidade da população adulta com diabetes, dos custos da sibutramina e dos custos do tratamento ambulatorial de um paciente diabético no SUS também foram realizadas nas limitações da ACE e são apropriadas para a AIO também.

No Dossiê, o demandante utilizou um horizonte temporal de cinco anos e está adequado, conforme recomenda a diretriz metodológica brasileira para AIO (99). Contudo, o ano de 2018 poderia ser retirado da análise, haja vista a data de submissão deste processo junto ao MS, maio de 2019.



Da mesma forma como já foi dito anteriormente, as incertezas e as limitações nos parâmetros e premissas adotados na AIO, somados à indisponibilidade de planilhas eletrônicas completas e impossibilidade de conferência e reprodução de alguns cálculos utilizados em sua elaboração, também podem estar sub ou superestimando a estimativa obtida, comprometendo a compreensão das consequências financeiras oriundas de uma provável incorporação da sibutramina no SUS.

6 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas nas agências de ATS internacionais visando encontrar recomendações para o uso da sibutramina em pacientes com obesidade, as quais estão descritas abaixo.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendava o uso da sibutramina aos pacientes com obesidade em sua diretriz intitulada *Obesity prevention*, publicada em 2006 (100). No entanto, na diretriz intitulada *Obesity: identification, assessment and management*, publicada em novembro de 2014, o NICE retira a recomendação de uso da sibutramina seguindo o posicionamento da Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido (MHRA, do inglês *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) de suspender a autorização de comercialização da sibutramina, em 2010, devido aos riscos cardiovasculares da sibutramina superarem os seus benefícios (101). Em março de 2015, a diretriz *Obesity prevention* foi atualizada e esta orientação permanece, em 04 de outubro de 2019 (102).

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, rejeitou, por mais de uma ocasião, a introdução da sibutramina na lista do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) para o tratamento da obesidade grave ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) na presença de dois ou mais dos seguintes fatores de risco: diabetes tipo 2, hipertensão, triglicerídeos altos ou lipoproteínas de baixa densidade, alegando dúvidas quanto a extensão do benefício clínico, o custo-benefício incerto e um alto potencial de uso fora da indicação solicitada para a sibutramina. A última atualização destas informações foi em julho de 2019 (103).

A *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), da Nova Zelândia, considerou uma solicitação de financiamento da sibutramina para o tratamento da obesidade grave ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), em adultos (idade entre 18 e 65 anos), normotensos ou com pressão sanguínea



controlada (< 145/90 mmHg) e que são refratários a dieta e atividades físicas, dentre outros critérios. Em seu parecer final, a PHARMAC recomendou que o tratamento da obesidade deve ter como alvo todos os seus fatores causais, incluindo mudanças no estilo de vida e nas atitudes da comunidade, além de não haver evidências suficientes para determinar os benefícios e os riscos a longo prazo associados ao tratamento com sibutramina (104). Em 2010, o Comitê de Reações Adversas em Medicamentos (MARC, do inglês *Medicines Adverse Reactions Committee*) revogou a comercialização da sibutramina naquele País, alegando efeitos modestos e os riscos preocupantes (105). Recentemente, em julho de 2019, a PHARMAC declina novamente da solicitação, alegando não haver novas informações contrapondo os motivos da recusa realizada anteriormente (106).

Não foram encontradas orientações acerca do uso da sibutramina em pacientes obesos no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, e nem no *Scottish Medicine Consortium* (SMC), da Escócia, em 04 de outubro de 2019.

7 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos e diagnóstico de obesidade, com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m², com ou sem comorbidades. Utilizaram-se os termos “*obesity*” e “*obese*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos sibutramina e orlistate, que estão sendo avaliados pela Conitec. Também foram excluídos os medicamentos com registro na Anvisa.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise, detectaram-se **quatro** medicamentos potenciais para o tratamento da obesidade na população proposta neste



relatório (Quadro 21). Adianta-se que entre esses medicamentos constam duas associações de princípios ativos

Quadro 33. Medicamentos potenciais para o tratamento da obesidade em pacientes com IMC \geq 30 Kg/m² com ou sem comorbidades				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento da obesidade em pacientes com IMC \geq 30 Kg/m ² com ou sem comorbidades
Semaglutida	Agonista de GLP-1	Oral	Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Lisdexanfetamina	Modulador do SNC	Oral	Fase 3 ^b	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Naltrexona + bupropiona	Estimulador de POMC	Oral	Fase 3 ^{b,c}	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Fentermina + topiramato	Agonista de receptores adrenérgicos	Oral	Fase 4 ^c	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 21/8/2019.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; GLP-1 – peptídeo semelhante a glucagon-1; SNC – sistema nervoso central; POMC – Pró-opiomelanocortina.

^a Ativo, não recrutando;

^b Recrutando;

^c Concluído.

Além dessas tecnologias, foi detectado no horizonte o medicamento setmelanotida, um agonista do receptor de melanocortina MC4, que está em fase 3 de pesquisa clínica em pacientes com obesidade devido a: deficiência do receptor de leptina; deficiência do peptídeo pró-opiomelanocortina (homozigótica ou epigenética); defeitos na via da leptina-melanocortina; síndrome de Bardet Bielet; síndrome de Alstöm; e síndrome de Smith-Magenis

Ademais, foram realizadas buscas acerca da proscrição, obsolescência ou proibição do medicamento sibutramina nas agências reguladoras citadas acima, na *Therapeutic Goods Administration* (TGA), da Austrália, e na canadense *Health Canada*, as quais apontaram os seguintes resultados:

- **FDA:** autorização descontinuada;
- **TGA:** não consta registro de autorização ou cancelamento;
- **Health Canada:** autorização de comercialização cancelada; e
- **EMA:** emitiu um parecer, em 2010, informando que os benefícios da sibutramina não são superiores aos seus riscos e suspendeu todas as autorizações de comercialização de medicamentos contendo sibutramina em toda a Europa.



8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Após a realização da busca sistemática da literatura, três revisões sistemáticas com meta-análise, dez ensaios clínicos randomizados e uma coorte foram incluídas. As três revisões sistemáticas foram avaliadas como alto risco de viés, a maioria dos ensaios clínicos obtiveram alto risco ou risco incerto, enquanto a coorte teve baixo risco, de acordo com as respectivas ferramentas de avaliação.

A meta-análise apresentada neste PTC demonstrou efeito benéfico a favor da sibutramina no desfecho redução de peso em comparação ao placebo, em qualquer uma das doses avaliadas (10 mg, 15 mg, 20 mg, ou doses variadas), conforme a análise por subgrupo. Entretanto, a meta-análise apresentou algumas limitações. Na análise geral, a heterogeneidade estatística foi alta (83%), todos os estudos favoreceram a sibutramina, o que pode sugerir um viés de publicação. Além disso, grande parte dos estudos foi financiado pela indústria farmacêutica, podendo haver uma tendência maior em publicar resultados positivos, e a maioria dos estudos incluídos apresentou risco incerto ou alto risco de viés.

Em relação aos desfechos redução de IMC, a sibutramina também foi mais eficaz quando comparada ao controle na maioria dos estudos. Dos seis estudos que avaliaram esse desfecho, todos reportaram que a variação de peso foi significativa dentro do grupo (final versus inicial) (Halpern (11), Fanghanel (39), Kaya (42), Tankova (44), Porter (43), Derosa (41), DiFrancesco (40), Erondü (38)). Entretanto, apenas três relataram diferença entre o grupo sibutramina com o grupo controle, sendo que um comparou a sibutramina 10mg/dia com placebo durante seis meses (Halpern (11)), o segundo a sibutramina 10mg/dia com orlistate e dieta durante 12 semanas (Kaya, 2004 (42)) e o terceiro sibutramina em doses de 5 a 20 mg/dia com placebo ou nenhum medicamento por seis meses (Porter, 2004 (43)). É possível perceber heterogeneidade metodológica entre os seis estudos que variaram na dosagem de sibutramina (10 mg ou doses variadas), em tempo de seguimento e em grupo comparador (placebo, orlistate, combinação de medicamentos ou dieta). Ademais, grande parte dos estudos recebeu financiamento da indústria farmacêutica, o que pode ter favorecido a publicação dos resultados favoráveis à sibutramina.



O desfecho redução da circunferência abdominal foi avaliado em seis diferentes ECR. Destes, apenas um relatou que não houve diferença significativa dentro do grupo (inicial versus final) (Halpern, 2002 (11)). Todavia, dos cinco estudos que relataram variação significativa dentro do grupo sibutramina, apenas dois relataram superioridade da sibutramina em relação ao seu comparador. O primeiro comparou a sibutramina em doses variadas (5 a 20 mg/dia) com placebo ou nenhum medicamento durante seis meses (Porter, 2004 (43)) e o segundo comparou a sibutramina 10 mg com placebo ou orlistate durante seis meses, evidenciando que a sibutramina foi superior ao placebo, porém não superior ao orlistate (Erondy, 2007 (38)). Foi possível perceber heterogeneidade metodológica entre os seis estudos que variaram na dosagem de sibutramina (10 mg ou doses variadas), no tempo de seguimento e em grupo comparador (placebo, orlistate, combinação de medicamentos ou dieta). Ademais, grande parte dos estudos recebeu financiamento da indústria farmacêutica, o que pode ter favorecido a publicação dos resultados favoráveis à sibutramina.

Ressalta-se também que uma coorte recente, com baixo risco de viés, demonstrou que a longo prazo (de 5 a 36 meses) os pacientes em uso de sibutramina adquiriram peso (46).

Deve-se atentar que alguns estudos deste PTC utilizaram o orlistate (outro medicamento usado na redução de peso) como controle, ou associando sibutramina com orlistate em comparação com sibutramina individual. No entanto, estudos com esses comparadores não foram incluídos na meta-análise, não sendo possível avaliar estatisticamente o efeito da sibutramina em relação a outros controles ativos.

Por fim, em relação à segurança, a sibutramina apresenta maior número de eventos adversos quando comparada ao controle (placebo, orlistate, nenhum medicamento). Desta forma, seu uso deve ser avaliado com cautela pelo médico prescritor, levando em conta fatores como idade e perfil de comorbidades de cada paciente.

As evidências disponíveis sugerem que o tratamento com sibutramina para a redução do peso representa ganhos clinicamente relevantes para pacientes com obesidade. No entanto, fatores como a qualidade metodológica dos estudos ser baixa, haver uma tendência de publicação de resultados positivos e um número considerável de eventos adversos, agregam incertezas quanto ao benefício atribuído à sibutramina.



Outros pontos que merecem destaque referem-se ao fato da sibutramina ter tido seu registro proscrito no Canadá, EUA e Austrália em 2010, baseados em resultados preliminares de um estudo europeu que indicou um aumento de 16% no risco de derrame e ataque do coração em pessoas que já apresentavam problemas cardíacos. No Brasil, em 2011, a Anvisa retirou do mercado três substâncias inibidoras de apetite do tipo anfetamínicos - mazindol, femproporex e anfepramona, utilizadas para tratamento da obesidade. Na mesma época, a sibutramina também foi reavaliada, mas, neste caso, ficou demonstrado que o seu benefício era maior que o seu risco, desde que utilizada adequadamente e para determinados perfis de pacientes. Então, o controle sobre a sibutramina foi reforçado com a criação de uma notificação de receita específica para prescrição e comercialização do produto. Ademais, a sibutramina possui várias contraindicações de uso, restrição de uso por período superior a dois anos e as doses disponíveis são apenas de 10 e 15 mg, diferentemente de outros países, que possuem a apresentação de 20 mg.

Atualmente, o SUS disponibiliza orientações e acompanhamentos quanto a mudanças de hábitos alimentares e comportamentais e a cirurgia bariátrica para os pacientes com obesidade. No entanto, ainda não há medicamento para redução de peso incorporado no sistema público de saúde do Brasil. A possibilidade de incorporação da sibutramina no SUS tem elevado impacto orçamentário, mesmo considerando restrições de uso e condições para descontinuação, apesar de serem de difícil implementação.

9 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 10 de outubro de 2019, em sua 82ª reunião de Plenário, os membros da Conitec recomendaram, por unanimidade, a não incorporação da sibutramina para o tratamento da obesidade, considerando a baixa relevância clínica do desfecho, a baixa segurança do medicamento, a baixa qualidade metodológica dos estudos e o alto impacto orçamentário.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



10 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 80/2019 foi realizada entre os dias 31/12/2019 e 30/01/2020. Ao todo foram recebidas 1421 contribuições, sendo 11 provenientes de pessoa jurídica e 1410 de pessoas físicas. Trinta e oito contribuições foram enviadas por meio do preenchimento do relatório técnico. Outras 1383 foram submetidas via relatório de experiência e opinião. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas. As contribuições foram avaliadas de forma quantitativa e descritiva, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

10.1. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

Perfil dos participantes

Foram recebidas 1375 contribuições de pessoas físicas, sendo a maioria delas (1003) proveniente de profissionais da saúde. Apenas oito contribuições foram realizadas por



pessoa jurídicas. O detalhamento do perfil das contribuições pode ser visualizado nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

Tabela 3. Contribuições de experiência e opinião da consulta pública nº [80/2019] de acordo com a origem

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	1375 (99,4)
Paciente	198 (14,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	41 (2,9)
Profissional de saúde	1003 (72,9)
Interessado no tema	133 (9,7)
Pessoa jurídica	8 (0,6)
Empresa fabricante da tecnologia	1 (12,5)
Instituição de saúde	0
Sociedades médicas	6 (75,0)
Instituições de ensino	0
Secretaria de Saúde	1 (12,5)

Tabela 4. Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da consulta pública nº [80/2019] – formulário de experiência e opinião

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	1138 (83,0)
Masculino	237 (17,0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	24 (2,0)
Branco	969 (70)
Indígena	3 (<1,0)
Pardo	335 (24,0)
Preto	44 (3,0)
Faixa etária	
0 a 17 anos	0
18 a 24 anos	181 (13,0)
25 a 39 anos	753 (35,0)
40 a 59 anos	374 (27,0)
60 anos ou mais	67 (5,0)
Regiões brasileiras	
Norte	37 (2,7)
Nordeste	324 (23,6)
Sul	230 (16,7)
Sudeste	668 (48,6)
Centro-oeste	116 (8,4)



10.2. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO CIENTÍFICAS

Perfil dos participantes

Foram enviadas 38 contribuições técnico-científicas, 92,1% delas realizadas por pessoa física e a maioria destas contribuições foi realizada por profissionais de saúde. Demais características dos participantes estão relacionadas nas Tabelas 3 e 4 a seguir.

Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº [80/2019] de acordo com a origem

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	35 (92,1)
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (2,8)
Profissional de saúde	34 (97,2)
Interessado no tema	0
Pessoa Jurídica	3 (7,0)
Empresa	1 (33,3)
Sociedade Médica	2 (66,7)

Tabela 6. Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da consulta pública nº [80/2019]

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	25 (71,0)
Masculino	10 (29,0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0
Branco	30 (86,0)
Indígena	0
Pardo	5 (14,0)
Preto	0
Faixa etária	
0 a 17 anos	0
18 a 24 anos	0
25 a 39 anos	15 (43,0)
40 a 59 anos	19 (54,0)
60 anos ou mais	1 (3,0)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (2,8)
Nordeste	5 (14,3)
Sul	4 (11,4)
Sudeste	22 (62,8)
Centro-oeste	3 (8,6)



10.3. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES

Experiência e Opinião

Das 1383 contribuições recebidas, 240 (17,0%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, 56 (4,0%) não concordaram e nem discordaram e os demais 1087 (79,0%) discordaram.

Não concordo e nem discordo

Dentre aquelas contribuições cuja a atribuição foi “não concordo e nem discordo”, 33 apresentaram comentários adicionais. Alguns pacientes enfatizaram que deve haver a “liberação” da droga, mas que isso deve ocorrer para subgrupos específicos, levando em conta os riscos associados e evitando a prescrição indiscriminada. Relataram inclusive gordofobia por parte dos prescritores. Ademais, foi relatado pelos usuários que o medicamento promoveu perda de peso, mas que, quando interrompido, houve reganho. Além disso, alguns pacientes relatam que o medicamento é um adjuvante, mas que é necessário acompanhamento nutricional e a prática de exercícios físicos. Outros comentários são contra a incorporação, ressaltando que é um gasto desnecessário para o SUS e que o medicamento fornece mais eventos adversos do que benefícios. Alguns comentários citaram a inexistência de tratamento farmacológico no SUS, indicando que a sibutramina apresenta eficácia para a perda do peso e é segura. Adicionalmente, um comentário falou sobre a equidade, no sentido que o SUS deve fornecer medicamentos para todas as condições que necessitam. Amostras do conteúdo das contribuições podem ser vistos a seguir:

“E um medicamento com efeitos colaterais. Sou obesa e sofro muito com isso mas ainda não achei um médico responsável e que não seja gordofóbico para indicar e tratar na dose correta esse medicamento.”

“Sou obesa, quase entrando em grau três e como futura profissional da saúde, concordo que se faz necessário a liberação do medicamento, porém tem que ser fiscalizado com um olhar mais atento para a prescrição indiscriminada da sibutramina, visto que hoje em dia muitos médicos não realizam a consulta



de maneira holística, pensando nos prós e contras para os diferentes tipos de pacientes. É algo um pouco mais complexo do que apenas haver a liberação. Também se faz necessária a fiscalização de tal medicamento, mesmo porque existem seus efeitos adversos. Então sou à favor da liberação do medicamento, desde que o acompanhamento para com o paciente seja multidisciplinar e que o mesmo esteja comprometido, o que significa que não deve ser realizada a prescrição por todo e qualquer médico”.

“Sou paciente há 2 anos com histórico familiar e durante 15 anos lutei contra a obesidade sem sucesso. Cheguei a pesar 120 kg com 25 anos após 2 anos de tratamento cheguei no meu peso. Parei e engordei um pouco e agora retornei ao tratamento, ou seja, de fato necessito de acompanhamento com medicamento de sibutramina”.

“Seria necessário um diagnóstico rigoroso da obesidade para uso do medicamento, e junto ao tratamento o acompanhamento de um profissional de nutrição”.

“Para quem tem obesidade é muito difícil emagrecer, a sibutramina parece um milagre, mas quando o tratamento com o remédio acaba, voltam todos os sintomas, parece que a ansiedade se transforma num desespero para comer, mas para iniciar uma nova vida e talvez começar um trabalho de exercícios é provável que seja um caminho”.

“Em algumas situações, com certeza é necessária a inserção da droga no tratamento, entretanto, no longo prazo, de nada a droga valerá se não houver modificação do estilo de vida e preparação do indivíduo com obesidade para o autocuidado. Assim, considero que, como instituição de vasto



reconhecimento, a ABESO precisa se juntar aos conselhos de classe pela inserção dos profissionais de saúde da Nutrição e educação física na atenção primária à saúde, se a preocupação da instituição for realmente com a melhoria da saúde da população”.

“Atualmente o SUS não fornece nenhuma medicação para tratamento da obesidade e a população de obesos no país vem aumentando. A indicação de cirurgia bariátrica exige pelo menos 2 anos de falência de medidas clínicas no tratamento da obesidade, o que inclui tratamento medicamentoso. A sibutramina quando bem indicada tem muitos bons resultados na perda de peso e até mesmo segurança. Deve ser incorporada logo ao SUS”.

“O SUS se baseia na equidade. Assim todos devem ter acesso a maior variedade de medicamentos existentes para qualquer tipo de tratamento”.

Concordo

Das 240 contribuições cuja atribuição foi “concordo”, 138 apresentaram comentários adicionais. Uma contribuição ressaltou que só seria interessante a incorporação para pacientes com obesidade grave e enalteceu a necessidade de compromisso com outras medidas não farmacológicas. Comentários enalteceram a baixa eficácia, os riscos associados à sibutramina e o ganho de peso. Alguns comentários ressaltaram o uso indiscriminado e a má prática por parte dos prescritores. Inclusive, alguns comentários enalteceram a necessidade de atividades que estimulem a alimentação saudável e a prática de exercícios físicos. Alguns contribuintes ressaltaram o fato de a sibutramina ser uma substância proscrita em vários países. Além do mais, houve ressalvas quanto à equidade, sugerindo a incorporação de profissionais de educação física e nutrição na equipe de saúde. Na maioria das contribuições, a sibutramina é tratada como um paliativo e que provavelmente não vai resolver o problema, uma vez que pode haver certo comodismo de quem utiliza o medicamento, fazendo com que a base do tratamento



seja a farmacológica, quando na verdade deveria ser composta de alterações de hábitos, alimentação saudável e prática de exercícios. Algumas contribuições, aparentemente, estavam no local errado, pois discordavam da recomendação da Conitec. Amostras do conteúdo das contribuições podem ser vistas a seguir:

“so seria bom se fosse liberado apenas nos casos graves de obesidade,!!!!!!pois por exemplo eu estou 30k acima do meu peso,mas nada faço em relação de mudança,!!!!!!!então o risco de engordar novamente não vale apena para caso como o meu ,e o gasto seria atoa!!!!!!!!!!!!!!”.

“O uso desta medicação não causa benefício a saúde, pelo contrário desregula o organismo e prejudica a saúde”.

“Como a sibutramina tem indicações precisas, contraindicações absolutas e uma gama de possíveis efeitos colaterais, sou contra o fornecimento deste medicamento pelo SUS, pois na minha opinião, muitos médicos poderão prescrever sem critério, haverá abuso no número de prescrições e será difícil manejar efeitos colaterais, já que é difícil conseguir uma consulta de retorno no SUS (sou médica do SUS)”.

“Tenho visto relatos de pacientes que tomaram a medicação e aumentaram muito o peso após pararem de tomar o medicamento”.

“Concordo com a não incorporação da sibutramina pelos danos que causa por seu uso indiscriminado. Há muitos prescritores utilizando como única forma de tratamento da obesidade. Esquecendo-se dos prejuizoss psicológicos e neurológicos que esta droga pode causar e trazer mais gastos em outros serviços”.

“Os efeitos colaterais inviabilizam o seguimento do tratamento à longo prazo. A obesidade é uma doença crônica, requer estratégias de médio e longo prazo. Este fármaco pode ser



barato e de fácil acesso, mas nem de longe é a melhor alternativa. Incentivar a mudança de hábitos, reeducação alimentar e prática de atividade física é a solução, mas não gera renda para a Indústria Farmacêutica, é compreensível, porém, inadmissível!!!”.

“A sibutramina é uma substância já proibida em diversos países pelos seus efeitos colaterais, principalmente cardiovasculares. Este é um problema frequente entre pacientes obesos, que pode ser agravado pelo uso da substância. Além disso, devido ao fato de atuar no sistema nervoso central, fazendo com que o paciente perca a fome, somente resolve o problema durante o uso do medicamento. Caso não haja uma estratégia de reeducação alimentar, o paciente terá ganho de peso tão logo a terapia com sibutramina seja encerrada. Como nutricionista, acho que deveria haver um maior incentivo à prevenção da obesidade, pois programas de prevenção levam à uma maior economia de dinheiro público do que o combate às doenças e suas consequências”.

“...Então vamos defender a "equidade", democratizando o acesso desses pacientes aos profissionais de educação física e nutrição, que são os habilitados para trabalharem essas modificações. Como podemos fazer isso? Lutando pra que eles sejam incorporados na equipe mínima de saúde!”

Discordo

Das 1087 contribuições cuja atribuição foi “discordo”, 711 apresentaram comentários adicionais. Como forma de organizar melhor as principais categorias de contribuição, estratificamos abaixo os resultados de acordo com a ideia principal apresentada. As categorias podem ser visualizadas na nuvem de palavras abaixo.

Figura 17. Nuvem de palavras sobre os principais temas apresentados aa CP 80/2019



Eficácia e segurança

Necessidade de acesso

Outras

Doença crônica

Contac

Falta medicamento

Ônus financeiro

- **Necessidade de Acesso**

Do total de comentários, a maioria (322; 45,3%) estava relacionada à necessidade de incorporação, na maioria das vezes, justificada devido ao fato de as pessoas obesas precisarem da medicação. Em alguns comentários os contribuintes enaltecem a importância da medicação para o obeso, o qual não consegue ter o estímulo adequado para seguir uma dieta ou praticar exercícios físicos. Ou seja, de acordo com eles, o medicamento é um bom adjuvante. Em alguns momentos, os contribuintes relatam que a obesidade é uma doença crônica igual a hipertensão e o diabetes e que, devido a isso, a obesidade também precisa de medicação. Além disso, certos comentários expuseram a falta de equidade com a ausência do medicamento ou o ganho em equidade promovido com sua incorporação. Em determinadas contribuições, algumas pessoas simplesmente enalteceram que “saúde é direito de todos e dever do Estado”. Nesse sentido, alguns ainda citaram que qualquer tratamento para qualquer condição deve ser fornecido pelo SUS. Uma amostra dos comentários é exibida a seguir:

“Como profissional da saúde, prescrevo com cautela, seguindo os cuidados preconizados, há quase 20 anos. Foi um dos medicamentos que mais prescrevi junto da metformina na minha prática como endocrinologista. Nunca tive intercorrências. Obesidade é uma doença cara e merece que opções sejam oferecidas também à população assistida pelo SUS”

“Acho essencial o tratamento de obesidade com medicação controlada. A população não tem acesso ao privado, e obesidade muitos casos são crônicos como outras doenças”.



“Assim como há medicamentos para diabetes, hipertensão, doenças pulmonares acessíveis para pacientes que utilizam o SUS hoje vemos a necessidade de também disponibilizarmos medicação ao paciente que tenta emagrecer e não consegue apenas com dieta e exercício, pois a obesidade não é simplesmente uma questão de pare de Comer e faça exercícios que emagrece, ela é uma doença que precisa ser tratada e quanto maior o acesso, maiores são as chances de vermos pessoas sendo tratadas e recuperando sua saúde”.

- **Medicamento seguro e eficaz/ custo-efetivo**

Em 139 (19,5%) contribuições, a ideia principal foi a eficácia e a segurança dos medicamentos. Em alguns casos, os contribuintes também relataram custo-efetividade da sibutramina. Em muitos casos, as pessoas ressaltaram o fato de o estudo SCOUT ter sido realizado em população com risco cardiovascular, o que penalizou a sibutramina. Este estudo foi incluído na nossa análise e o grupo elaborador do PCDT de sobrepeso e obesidade inclusive ponderou bem sobre os eventos adversos, no momento de julgar a qualidade da evidência. Para além disso, precisamos levar em conta que a redução média de peso apresentada pela meta-análise deste relatório foi abaixo daquela considerada clinicamente relevante. Ou seja, apesar de uma parcela da população atingir perda de peso clinicamente relevante, a maioria não irá atingir. Acrescenta-se a isso a baixa qualidade metodológica dos estudos avaliados. Uma amostra dos comentários é exibida a seguir:

“Trata-se de medicação eficaz, com comprovação científica, sem efeitos colaterais quando bem indicada e de custo favorável para incorporação. O governo precisa entender a obesidade como problema de saúde pública e atuar energeticamente e urgentemente em medidas para tratá-la”.

“Medicamento de baixo custo e efeito benéfico para auxiliar na perda de peso associado a mudança do estilo de vida, sendo uma ótima opção para auxílio do



tratamento da obesidade no SUS. Quando indicado para o perfil correto de paciente, observando suas contraindicações não traz malefícios”.

- **Obesidade como condição crônica**

Uma grande parcela das contribuições (158; 22,2%) enalteceu o fato de a sibutramina ser necessária devido à obesidade ser uma epidemia mundial, que agrega risco para o desenvolvimento de outras doenças crônicas, como diabetes e hipertensão. Apesar dessa citação, não foram mencionados estudos mostrando essa correlação. A seguir são exibidas amostras das contribuições:

“Obesidade é uma doença de caráter epidêmico e deve ser tratada com todo o arsenal terapêutico disponível com equidade para toda população brasileira. Se não tratada trará mais ônus para o sistema de saúde. Principal causa de hipertensão e diabetes”.

“Obesidade é uma doença grave, crônica e incurável, o uso de medicamentos, quando bem orientado por endocrinologista é muito importante para redução e estabilização do peso reduzido”.

“A obesidade é uma doença crônica e deve ser tratada com seriedade pelo poder público, também como forma de evitar gastos com outros problemas de saúde que são consequências da obesidade”.

- **Ausência de terapias no SUS, incluindo a farmacológica**

Em 54 comentários (7,6%) os contribuintes expuseram a ausência de terapias para a obesidade no Sistema Único de Saúde. Em alguns comentários, a falta de medicamento para obesidade foi confundida com falta de equidade, de maneira que os participantes compararam a obesidade com outras doenças crônicas, para as quais o SUS já disponibiliza opção farmacoterapêutica. No entanto, cabe ressaltar que o SUS disponibiliza o guia de alimentação



saudável para a população brasileira; dispõe de procedimento para psicoterapia; fornece medicamentos para hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes melito na sua rede e disponibiliza a cirurgia bariátrica para aqueles elegíveis. Associado a isso, está em fase final de desenvolvimento o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Sobrepeso e Obesidade, com o objetivo de agregar mais racionalidade à prevenção, ao monitoramento e ao tratamento da obesidade. Algumas amostras de comentários são exibidas a seguir:

“A sibutramina, desde que observadas as indicações e contra-indicações da droga, é um dos medicamentos essenciais no manejo da obesidade. Não há medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da obesidade”.

“Não existe disponível nenhuma medicação específica para o tratamento de obesidade disponível no sus, sendo uma doença de grande prevalência e associada a desfechos que impactam fortemente o sistema de forma crônica”.

“Atualmente o sus não disponibiliza nenhum tratamento para obesidade, a qual é uma doença crônica, apesar de não ser encarada como tal, tanto por pacientes, como por muitos profissionais de saúde. Sibutramina já se mostrou eficaz nos estudos, com bons resultados e segurança quando a população em uso é muito bem indicada. O estudo que demonstrou malefícios foi usado em população que claramente já tem contraindicação ao uso da medicação”.

“O SUS paga o tratamento cirúrgico da obesidade e não paga o tratamento clínico, isso é um absurdo! Tenho vários pacientes do sus obesos com boa resposta ao medicamento mas que tem dificuldade em pagar a medicação”.



- **Medicamento oneroso para o paciente**

Em 16 (2,2%) comentários, as pessoas ressaltaram o alto custo da sibutramina, quando são elas que precisam arcar com o gasto. Ressaltaram, também, que se o medicamento fosse adquirido e fornecido pelo SUS, a população que é carente, a qual na opinião dos contribuintes é desassistida atualmente, poderia ter acesso ao tratamento. A seguir estão expostas algumas amostras de comentários:

“Os pacientes menos favorecidos, que utilizam os serviços do SUS, também tem direito ao tratamento adequado para o obesidade”.

“Não concordo com a negativa, porque tem muitas que necessitam de tratamento e não tem condições de comprar o remédio necessário”.

“Única opção de alguns pacientes que sofrem com obesidade e não tem dinheiro para as medicação, que poderia auxiliar no seu emagrecimento e melhoria da sua saúde globalmente!”.

- **Falta de capacidade/responsabilidade da Conitec**

De acordo com dois (0,28%) contribuintes, a Conitec não tem capacidade técnica para avaliar essa questão. Um deles inclusive ressaltou que é lamentável o governo não disponibilizar esse fármaco. Citamos a seguir os dois comentários:

“Os profissionais do CONITEC não tem capacidade técnica, científica ou qualquer outra para tal posição!”

“Lamentável o governo não incorporar novos medicamentos já disponíveis no mercado na luta contra obesidade. Fica mais caro tratar as complicações: diabetes, hás, doença renal crônica...”

- **Outros comentários**



Em 21 (3,0%) comentários foram enviadas contribuições a favor da recomendação preliminar da Conitec ou informações não relevantes para esse relatório. A seguir exibimos alguns exemplos de comentários:

“A incorporação de medicamento não trata a causa do distúrbio que envolve a obesidade. É necessário, então, entender a interfaces que envolvem este contexto para que, desta forma, seja possível tratar da causa”.

“O tratamento e controle da obesidade está além do ato de comer. É necessária a aplicação de políticas públicas que atuem a regulamentação de venda de alimentos, afim de tomar um ambiente alimentar mais saudável”.

“São necessários mais estudos sobre risco relativo e absoluto, bem como custo benefício da droga. Seu uso em larga escala na rede SUS, não é seguro”.

Contribuições Técnico-científicas

Dentre o total de 38 contribuições emitidas pelo formulário técnico, 31 apresentaram comentários. Deste total de contribuições, uma foi assinalada como “não concordo e não discordo”, sete concordaram e 30 discordaram.

Não concordo e não discordo

Apenas uma contribuição foi julgada como “não concordo e não discordo”. Essa contribuição ressalta a ausência de terapias farmacológicas e enaltece a eficácia da sibutramina:

“os pacientes obesos contam com pouca medicação que possa ser usada no tratamento que e muito longo,a sibutramina receitada por medicos e acompanhada de exercicios fisicos e controle alimentar tem demonstrado alta eficácia”.

Concordo



Seis comentários foram postados para justificar a concordância com a decisão preliminar da Conitec. Essas contribuições enfatizam a falta de segurança do medicamento, a qual geralmente está atrelada à baixa eficácia, inclusive com reganho de peso. Além disso, é ressaltado o alto risco de viés das evidências disponíveis. Adicionalmente, alguns comentários ressaltaram a importância da educação em obesidade, como ferramenta terapêutica. Uma amostra dos comentários pode ser visualizada a seguir:

“É um medicamento com efeitos colaterais importantíssimos, risco cardiovascular, os pacientes ficam mais ansiosos, e a longo prazo engordam igual ou mais do que o que perderam durante o uso”.

“Pela minha experiência clínica a Sibutramina não tem efeito relevante no tratamento da obesidade, podendo causar efeitos colaterais e adiamento de um tratamento eficaz para o emagrecimento”.

“A literatura não apresenta consenso no uso desta substância. As pesquisas atuais apresentam grades viés de estatísticas e outros. Aqueles estudo bem controlado com grupo controle não apresenta apenas resultados positivo mais alguns efeitos colaterais no uso”.

“Não adianta simplesmente dizer que a obesidade precisa ser combatida por equipe multidisciplinar e simplesmente fazer o paciente bater diversas portas de especialistas com mais variado grau de aprofundamento no tema. Alguém precisa assumir esse paciente com um conhecimento pleno e aprofundado. O obeso precisa ser ensinado até sobre o metabolismo dos carboidratos/insulina. Somente assim, ele entenderá o porquê de suas restrições. De todos os pacientes que eu, numa última consequência, prescrevi sibu, tiveram reganho de peso. Diferentemente,



daqueles que eue realmente eduquei e que queriam ser educados”.

Discordo

Para as contribuições com o rótulo discordo, 24 anexaram algum comentário adicional. Esses comentários enfatizam que a sibutramina é uma droga clássica e que apresenta eficácia devendo, portanto, ser utilizada. Existem também alguns relatos de médicos e prescritores, com casos de sucesso da droga e sem eventos adversos. Outros comentários associam a obesidade à característica de doença crônica e que, devido a isto, ela precisa ser tratada com medicamentos. Para além destes, alguns comentários ressaltaram a falta de terapia farmacológica no SUS para o tratamento da obesidade. Uma das contribuições foi emitida pela ABESO, a qual questiona alguns pontos no relatório da Conitec. Entres esses pontos, a inclusão de um estudo específico, o SCOUT; a análise de heterogeneidade feita; o financiamento pela indústria farmacêutica; a exclusão de estudos com orlistate e o relato de eventos adversos. Além disso, a ABESO ressaltou que a sibutramina foi o único inibidor de apetite mantido no mercado pela ANVISA, em decisão emitida em 2011, e que, até 2013, não foi relatada grande ocorrência de eventos adversos. A seguir, inserimos uma amostra dos comentários e uma discussão em resposta à análise feita pela ABESO.

“A obesidade é uma pandemia. Acarreta alta morno mortalidade. Não temos tratamento medicamentoso no sus para combatê-la. A sibiramina está no mercado brasileiro há vários anos, sendo uma opção economicamente interessante. Além disto a sibutramina leva a perda de 10% do peso corpóreo que é considerado sucesso no. São da obesidade. Sendo assim sugiro incorporação da sibutramina no sus E realizar Educacao aos médicos para prescreverem-na de forma correta”.

“Há anos faço tratamento com sibutramina sem eventos adversos maiores.Importante selecionar o paciente correto para o uso. Identificando contra indicações”.



“Obesidade é uma doença crônica de alta morbimortalidade e muitas vezes faz-se necessário uso de medicamento anti obesidade. O uso do orlistate e sibutramina pode contribuir para o tratamento”.

“Não se dispõe de nenhuma medicação para tratamento medicamentoso da obesidade no SUS. Trata-se de doença muito prevalente com múltiplas comorbidades que determinam aumento do risco cardiovascular e implicam em custo para o SUS. O adequado tratamento da obesidade resulta em melhora da qualidade de vida e reduz custos diretos (doenças e complicações que geram custo ao SUS) e indiretos (afastamento do trabalho e auxílio-doença pelo INSS) à sociedade”.

Em relação ao comentário sobre o estudo SCOUT, explicaremos o motivo da inclusão e incluiremos nova meta-análise, com o resultado de redução de peso. O estudo SCOUT é um estudo pioneiro e foi aquele que embasou a proscrição de sibutramina na Europa e nos Estados Unidos. Ademais, apesar do tempo de publicação, é um dos estudos com melhor qualidade metodológica disponível, maior número de pacientes incluídos (aprox. 10000) e melhor precisão na estimativa média de redução de peso. Mesmo assim, retiramos o estudo SCOUT e refizemos a meta-análise do estudo. A seguir, representamos a estimativa média de redução de peso (Kg) quando o estudo de Caterson (SCOUT) é mantido (Figura 2) e quando o mesmo é omitido (Figura 3).

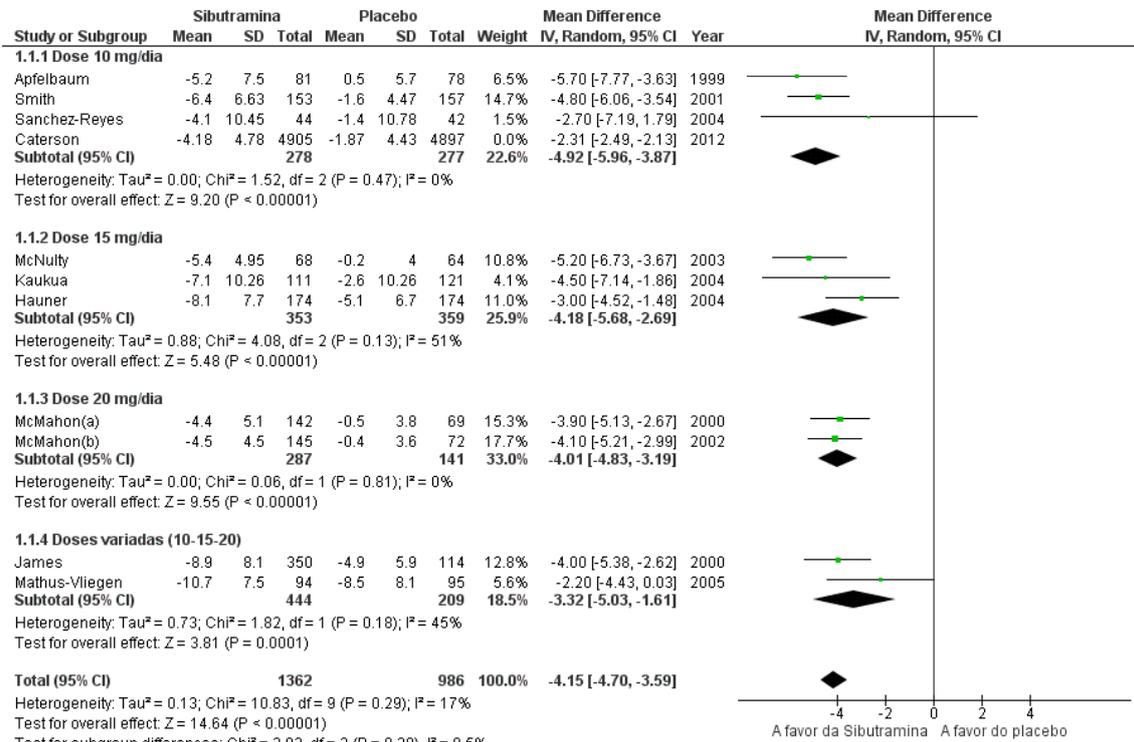
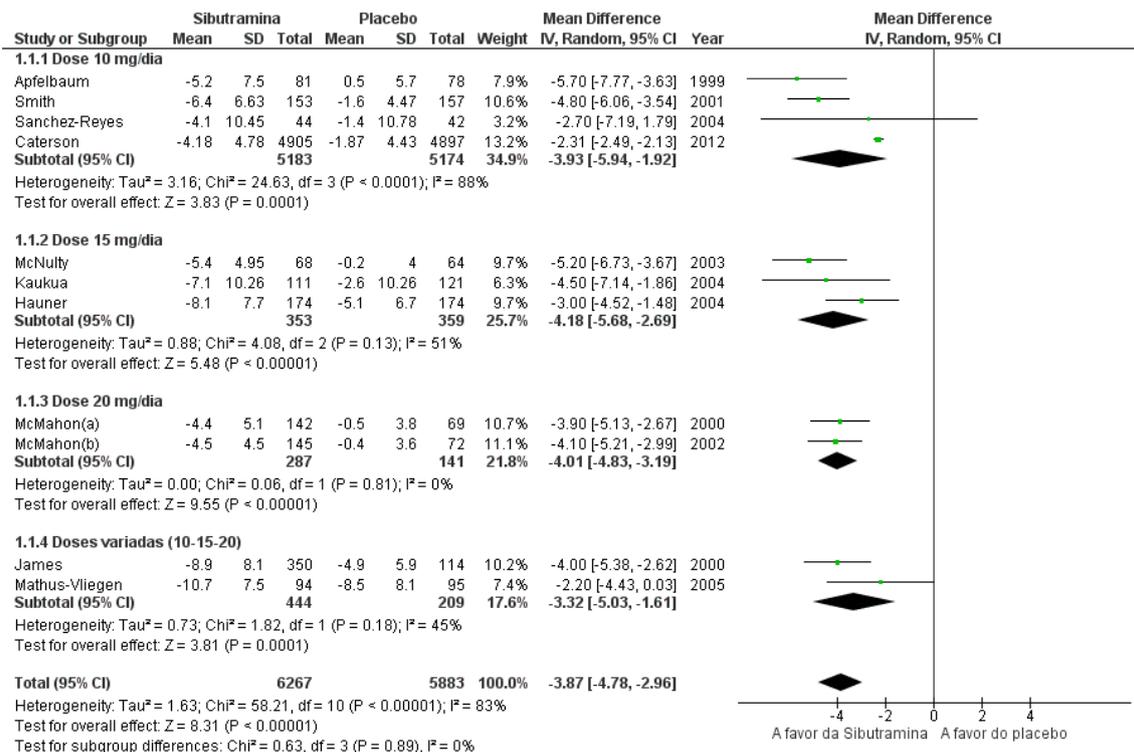


Figura 18. Forest plot contendo o estudo SCOUT Ccaterson)

Figura 19. Forest plot atualizado sem o estudo SCOUT (Caterson)





A retirada do estudo SCOUT atribuiu à sibutramina maior capacidade de redução média de peso em 12 meses (DM = -3,87 versus -4,15 Kg), com uma menor heterogeneidade estatística. No entanto, três fatores aqui são importantes: 1) existe sobreposição dos intervalos de confiança quando o resultado da meta-análise compreende ou não compreende o estudo SCOUT, evidenciando que não há diferença entre as duas estimativas; 2) a média basal de peso dos participantes dos estudos individuais incluídos na meta-análise é acima de 93 Kg, com uma média em torno dos 100 Kg, e mesmo que a redução média de peso seja de 4,15 Kg, ela ainda não seria clinicamente relevante, ainda que considerássemos um limiar menor de efetividade clínica (ex: 5,0%) e 3) a heterogeneidade estatística deve ser interpretada com cautela, pois o estudo SCOUT tem quase 5000 participantes em cada braço avaliado, sendo o de maior peso na meta-análise e aquele com maior precisão (Intervalo de confiança muito estreito). Dessa forma, possivelmente, o estudo SCOUT deve apresentar muito mais poder estatístico para a diferença entre grupos avaliados do que todos os demais estudos juntos.

De acordo com a ABESO, apesar de no relatório enaltecermos a heterogeneidade destes estudos, ela é positiva, pois mesmo em cenários distintos, a sibutramina se mostrou eficaz na redução do peso. Nesse sentido, concordamos com a ABESO, tanto que o desfecho final da meta-análise é favorável à sibutramina. No entanto, a presença de heterogeneidade reduz o nosso nível de confiança na estimativa e foi isso que ressaltamos no documento. A título de menção, um dos critérios GRADE para a avaliação da qualidade metodológica é a heterogeneidade (inconsistência), a qual foi devidamente avaliada pelo grupo de metodologistas e por consenso em painel de especialistas, sendo classificada como “alta” para as comparações nas doses de 10 e 15 mg e para a estimativa global (Tabela SoF GRADE disponível no relatório).

Quanto ao risco de viés associado ao financiamento da indústria farmacêutica, nós não apenas citamos a possibilidade de tê-lo, mas explicitamos alguns critérios importantes. O primeiro deles é a presença de assimetria no *funnel plot*, o que evidencia um efeito de estudos pequenos, que pode ser um indicativo de viés de publicação. O segundo é a alta heterogeneidade clínica e estatística dos estudos, a qual é atrelada a um alto risco de viés em quase todos eles. Dessa forma, interpretamos, mensuramos e explicitamos o motivo de atrelarmos à indústria os resultados, em sua maioria, positivos. Até porque, o relato de eventos adversos não foi tão extenso e completo como o relato dos desfechos de eficácia.



Excluimos os estudos em comparação com o orlistate, pois esse não é um medicamento incorporado ao SUS, sendo o mesmo avaliado em um relatório específico. A retirada do orlistate deste relatório não penaliza em nada a eficácia da sibutramina e muito menos a discussão feita quanto a ela. Pelo contrário, se o orlistate tivesse sido incluído, numa análise por subgrupo para esta comparação (sibutramina versus orlistate), certamente a sibutramina teria um efeito muito menor no peso corporal do que aquele contra o placebo.

Arquivos anexados

Dentre as contribuições enviadas por meio do relatório técnico, três anexaram algum arquivo adicional. Os quatro arquivos adicionados serão discutidos separadamente a seguir.

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), com subscrição da ABESO, ADJ-Diabetes Brasil, ANAD e SBD, enviou uma contribuição técnico-científica. Neste documento a SBEM inseriu uma contextualização, na qual apresenta o formato do documento e uma introdução problematizando a obesidade e a lacuna gerada pela inexistência de alternativas farmacoterapêuticas no SUS para essa condição.

Em seguida, a SBEM inseriu a descrição da farmacodinâmica da sibutramina e diversas evidências de eficácia e segurança da mesma. A SBEM faz a mesma crítica que a ABESO em relação ao relatório da Conitec. As respostas a esses comentários estão dispostas acima.

Adicionalmente, a SBEM critica o modelo de análise econômica feito pela Conitec, intitulado-o: “simplista”. Ademais, a sociedade considera que o modelo de análise econômica enviado pela ABESO é o mais correto. Nesse sentido, e aproveitando o tema da discussão, relacionaremos os comentários da SBEM a um novo modelo de análise de impacto orçamentário anexado pela ABESO nesta CP 80/2019.

A ABESO teve a oportunidade de submeter o seu relatório à Conitec, o qual foi devidamente avaliado. Essa avaliação encontra-se no relatório acima. Entretanto, discutiremos alguns pontos técnicos específicos que atendem aos questionamentos, tanto da ABESO quanto da SBEM.

O relatório da Conitec foi criticado quanto à taxa de difusão adotada, sendo 30% no primeiro ano, com acréscimos de 5% ao ano, chegando a 50% no quinto ano. Ao contrário do



que a SBEM classificou, esse valor não corresponde ao *market share*, uma vez que apenas a sibutramina está sendo avaliada. Esse valor corresponde à taxa de difusão do uso da sibutramina, sendo as porcentagens estabelecidas segundo o que preconiza a Diretriz de Impacto Orçamentário da REBRATS.

Quanto à retirada do estudo SCOUT, discutimos acima que esse fator não traria mudanças na conclusão dos resultados. Ademais, a ABESO questiona a inserção do estudo de Sanchez-Reyes et al., 2004 (1), alegando que havia outra intervenção que não a sibutramina sendo testada concomitantemente. Na metodologia do estudo de Sanchez-Reyes et al., 2004 consta claramente: “Patients were randomized to receive sibutramine 10 mg or placebo once daily”. Nenhuma outra medicação foi randomizada entre os grupos. Ademais, dentre os estudos utilizados pela ABESO, em seu arquivo anexado à CP 80/2019, a revisão sistemática com meta-análise de Rucker et al. 2007 (2) foi de suma importância na parametrização do modelo de impacto orçamentário, sendo que esta continha o estudo de Sanchez-Reyes et al., 2004.

A análise de impacto orçamentário enviada pela ABESO apresenta diversos cenários, conforme valor de efetividade encontrado na literatura, seja utilizando dados da POF ou do VIGITEL. Isso agrega bastante dinamicidade ao modelo. No entanto, é preciso ressaltar alguns pontos:

A ABESO justifica que o uso da sibutramina é importante, sobretudo, devido ao potencial de redução de risco de outras doenças, como por exemplo diabetes, hipertensão, etc. Sendo assim, tanto no modelo de análise econômica avaliado, quanto nesta nova análise de impacto orçamentário, a ABESO utiliza um percentual de 36% de redução da incidência de diabetes com uso da sibutramina a curto prazo, conforme estudo de Haw et al., 2017 (3). No entanto, esta revisão sistemática não incluiu nenhum estudo, cujo o fármaco em questão fosse a sibutramina. Um segundo ponto relevante é o fato de a ABESO desconsiderar o resultado a longo prazo publicado pela mesma revisão sistemática, o qual mostra a não manutenção do efeito da terapia farmacológica, com efeito duradouro da terapia conservadora (dieta e exercício físico). Segundo essa revisão, após o final do seguimento dos ensaios clínicos incluídos (média de aproximadamente 8 anos), a terapia medicamentosa estava relacionada a um risco relativo (RR) de diabetes = 0,95 [intervalo de confiança (IC) de 95% = 0,79 a 1,14], em relação aos comparadores. No entanto, essa medida foi não significativa. Em contrapartida, ainda na mesma revisão, em qualquer período analisado, a terapia conservadora com dieta e exercícios



físicos proporcionou redução de risco de diabetes: após 0,5-6,3 anos, a terapia conservadora apresentou uma redução de 39% no risco de diabetes (RR = 0,61; IC de 95% = 0,54 a 0,68) versus 36% com as medicações e, após 5,7-9,4 anos, a terapia conservadora apresentou uma redução significativa de 28% no risco de diabetes (RR = 0,72; IC de 95% = 0,60 a 0,86) versus 5% com as medicações, porém essa última é não significativa (0,95; IC de 95% = 0,79 a 1,14).

Um outro fator importante é taxa (%) de novos casos de diabetes utilizada pela ABESO. A referência utilizada foi a coorte de Colditz et al., 1995 (4). Essa coorte relata os valores de risco relativo para diabetes, estratificado por IMC, faixa etária ou característica de ganho/perda de peso. O valor 0,53% relatado pela ABESO não foi encontrado na referência utilizada e não ficou clara a estimativa ponderada utilizada para o seu cálculo. Para além disso, se considerarmos os valores de RR para quem perdeu peso, o referido estudo apenas informa valores para grupos de perda $\geq 5,0$ Kg. Conforme meta-análise atualizada pela Conitec, vimos que esse valor de perda de peso não é factível considerando toda a evidência disponível.

Dessa forma, considerou-se que as inconsistências discutidas nos dois parágrafos anteriores inviabilizam a análise de impacto orçamentário realizada. Para além disso, a conclusão sobre os custos evitados, devido a redução da incidência do diabetes, apenas considera a população que não abandonou e respondeu ao tratamento com a sibutramina. Ou seja, todos aqueles pacientes que interromperam o tratamento ou não obtiveram resposta com a sibutramina, além de terem o gasto com o uso do medicamento, poderiam apresentar diabetes e foram desconsiderados da análise. Também, com base no estudo referenciado pela ABESO (3), se a análise de impacto orçamentário levasse em conta a redução de incidência de diabetes com terapia conservadora, em relação àquela fornecida pela droga, veríamos que exercício físico e dieta seriam as terapias de escolha, por apresentarem maior eficácia e menor impacto orçamentário.

Da mesma forma, em um arquivo enviado pela ABESO, foi atualizada a análise econômica. O novo modelo enviado trata-se de uma árvore de decisão. Nesta submissão, a ABESO não anexa a árvore realizada, tampouco os parâmetros de probabilidade, efetividade e custo que foram inseridos em cada nó de decisão/ramo da árvore. Dessa forma, é impossível julgar a adequabilidade do modelo, devido à falta de informações.



Finalmente, a ABESO coloca um comentário acerca da manutenção da sibutramina no mercado Brasileiro, após extensa avaliação da ANVISA em 2011. Segundo a Associação, até 2013 as vendas continuam sem, necessariamente, serem atreladas a um aumento dos eventos adversos. Essa análise não entrará nos méritos de avaliação da ANVISA. Apenas reforça-se o fato da substância sibutramina ter sido proscrita no Reino Unido, Austrália, China, Índia, Nova Zelândia, Filipinas, Hong Kong, Tailândia, União Europeia, Estados Unidos, México e Canadá.

A empresa Novo Nordisk anexou um relatório contextualizando a obesidade como problema de saúde nacional e internacional. Ressaltou impactos em saúde, comorbidades e impactos financeiros atrelados ao cuidado e às complicações da condição. Além disso, a empresa inseriu *guidelines* internacionais e o da ABESO, este último de espectro nacional. Posteriormente, a empresa detalhou a rota de cuidado do paciente com obesidade, dentro do SUS e enfatizou o abuso da realização de bariátricas e que existem atualmente quatro drogas com registro no país. Por fim, a empresa anexa resultados de eficácia do seu produto (Saxenda®- liraglutida), mostrando resultados de eficácia na perda de peso, na apneia do sono e no controle do diabetes melito tipo 2.

10.4. SUMARIZAÇÃO E RESPOSTAS

No quadro abaixo estão descritas as principais linhas de raciocínio advindas das contribuições à CP 80/2019, bem como as respostas para cada uma delas.



Quadro 34. Sumarização das ideias centrais e respostas

Ideia Central	Resposta
Sibutramina é eficaz e segura	A sibutramina promove redução de peso corporal médio, mas abaixo do limiar clinicamente significativo; apresenta diversos eventos adversos, principalmente cardiovasculares, para ser utilizado em população que normalmente tem comorbidades importantes. Além disso, é uma droga proscrita em vários países.
Obesidade é uma condição incapacitante e que agrega risco para outras comorbidades.	Sim, a obesidade é um fator de risco para diversas comorbidades endócrino-metabólicas. No entanto, não foram encontradas evidências que mostrem um benefício da sibutramina na redução de taxas de incidência de diabetes e hipertensão, por exemplo. Um estudo do JAMA, de 2017, mostrou que, a longo prazo, apenas a terapia com dieta e exercícios físicos proporciona redução significativa da taxa de diabetes. Importante ressaltar que esse estudo não inclui a sibutramina.
Necessidade de incorporação da sibutramina. Importância da droga na terapêutica da obesidade.	A não incorporação da sibutramina não acarreta prejuízos à integralidade de assistência presente no SUS. O SUS disponibiliza o guia de alimentação saudável para a população brasileira; dispõe de procedimento para psicoterapia; fornece medicamentos para hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes melito na sua rede e disponibiliza a cirurgia bariátrica para aqueles elegíveis.
Incapacidade técnica da Conitec	A Conitec é a instância colegiada formada por vários órgãos do Governo Federal e Conselhos e está plenamente habilitada e capacitada a tomar esse tipo de decisão. Ademais, como parte do processo participativo do qual trata a Lei 8.142 de 1990, a Conitec abre todas as suas decisões à participação popular.
Ausência de alternativas no SUS/ Ausência de medicamentos no SUS	Sim, o SUS não disponibiliza, atualmente, nenhum fármaco para o tratamento específico da obesidade. As evidências sugerem baixa eficácia, reganho de peso, alta incidência de eventos adversos e elevado impacto orçamentário. Em contrapartida, o SUS disponibiliza o guia de alimentação saudável para a população brasileira; dispõe de procedimento para psicoterapia; fornece medicamentos para hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes melito na sua rede e disponibiliza a cirurgia bariátrica para aqueles elegíveis. Associado a isso, está em fase final de desenvolvimento o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Sobrepeso e Obesidade, com o objetivo de agregar mais racionalidade à prevenção, monitoramento e tratamento da obesidade.



Ideia Central	Resposta
Medicamento onera financeiramente os indivíduos	O presente relatório mostra que existe um impacto orçamentário muito elevado, devidamente abordado no relatório acima. Ou seja, a incorporação de um medicamento com baixa eficácia, alta incidência de eventos adversos, proscrito em diversos países e que agrega elevado impacto orçamentário poderia não oferecer retorno devido em termos de efetividade.
Respostas aos questionamentos da ABESO e SBEM	Em detalhes no texto acima.
Comentário da empresa Novo Nordisk	O relatório enviado não corresponde à tecnologia avaliada no presente Relatório de Recomendação da Conitec e, portanto, foi desconsiderado.



11 RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 86ª reunião ordinária, no dia 05 de março de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da sibutramina para o tratamento dos pacientes com obesidade, por entender que as evidências trazidas pela CP não foram suficientes para alterar a deliberação inicial.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 513/2020.

12 DECISÃO

PORTARIA Nº 15, DE 23 DE ABRIL DE 2020

Torna pública a decisão de não incorporar a sibutramina para o tratamento dos pacientes com obesidade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE - SUBSTITUTA, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar a sibutramina para o tratamento dos pacientes com obesidade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS



REFERÊNCIAS

1. OPS. Fy. Panorama de laSeguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe. . Santiago de Chile. 2017. .
2. Saúde. BMdSSdVeSDdAdSd. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília: Ministério da Saúde 2011.
3. WHO. News - Obesity and overweight. . Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweigh>.
4. IBGE. BIBdGeE. Pesquisa Nacional de Saúde - Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. . Rio de Janeiro. 2014.
5. Saúde. BMdSSdVeSDdVdDeAnTePd. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. - Brasília: Ministério da Saúde. 2017:160p.: il.
6. Nutricional. CCIIdSAe. Compromissos do Brasil para a Década de Ação das Nações Unidas para a Nutrição (2016 - 2025). . Disponível em: file:///D:/Users/anacavalcante/Downloads/decada_versao_portuguespdf (Acesso em 08/10/2018).
7. Saúde. BMdsDdEe. Nota Técnica nº 101 /2013/DESID/SE/MS, em 24 de Setembro de 2013. . Brasília. 2013.
8. ONU. Década de Ação em Nutrição - 2016-2025.
9. SAÚDE. BMD. PORTARIA Nº 425, DE 19 DE MARÇO DE 2013. Estabelece regulamento técnico, normas e critérios para a Assistência de Alta Complexidade ao Indivíduo com Obesidade. 2013.
10. James WPTC, Ian D.; Coutinho, Walmir; Finer, Nick; Gaal, Luc.F.Van; Maggioni, Aldo. P; Torp-Pedersen, Christian; Sharma, Arya, M; Shepherd, Gillian, M; Rode, Richard, A; Renz, Cheryl L. . Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. . N Engl J Med 2010;363:905-17.
11. Halpern A LC, Herszkowicz N, Barbato A, Costa APA. . Evaluation of efficacy, reliability, and tolerability of sibutramine in obese patients, with an echocardiographic study. . Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo [Internet] 2002;57(3):98-102. .
12. S.A. ALF. Bula do Medicamento Biomag Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17315142017&pldAnexo=8906654.



13. Rucker D PR, Li SK, Curioni C, Lau DCW. . Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta-analysis. . Br Med J 2007;335(7631):1194-9.
14. Hauner HHM, Wendland G, Kurscheid, T Lauterbach K. . Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine : the SAT Study . . Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;112(4):15127325. .
15. McMahon FG FK, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, et al. . Efficacy and Safety of Sibutramine in Obese White and African American Patients With Hypertension. . Arch Intern Med [Internet] 2000;160(14):2185.
16. Arterburn DE CP, Veenstra DL. . The Efficacy and Safety of Sibutramine for Weight Loss. Arch Intern Med [Internet] 2004;164(9):994.
17. Cuellar GE MRA, Martinez; Monsalve, Maria Cristina R, 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;8(1):71-82. .
18. Fanghanel G CL, Sánchez-Reyes L, Berber A. . A clinical trial of the use of Sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. Int J Obes 2000;24(2):144-50.
19. Faria AN RFF, Lerario DDG, Kohlmann N, Ferreira SRG, Zanella MT. . Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. . Arq Bras Cardiol [Internet] 2002;78(2):172-80. .
20. Finer N BS, 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;2(2):105-12.
21. Fujioka K ST, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, et al. . Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. . 2000:175-87.
22. Hazenberg BP. Multicenter Study of Sibutramine in Obese Hypertensive Patients. Cardiology. 2001:152-8.
23. James WPT AA, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. . Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomised trial. . Lancet 2000;356(SUPPL.):2119-25.
24. Serrano-Rios M, N; Moreno-Carretero E. . Role of sibutramine in the treatment of obese Type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. . Diabet Med 2002:119-24.
25. Smith IG SC. Randomized Placebo Controlled Trial of Long Term Treatment with Sibutramine in Mild to Moderate Obesity. J Fam Pr 2001:1-7.



26. Sramek JJ LM, Weinstein SP, Rowe ED, Mendel CM, Levy B. . Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by α -adrenergic blocking agents : a placebo- controlled , double-blind , randomised trial. . J Hum Hypertens 2002;;13-9.
27. Apfelbaum M VP, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. . Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: A randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. . Am J Med 1999;106(2):179-84.
28. Bray GA RD, Heidingsfeldervi S, George A, Ryan DH, Heidingsfelder S, et al. . A Double-Blind Randomized Placebo- Controlled Trial of Sibutramine. . Obes Res 1996;4(3):263-70.
29. Milano W PC, 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;22(1):25-31.
30. Wilfley DE PD, Crow SJ, Hudson JI, Sc D, Mitchell JE, et al. . Efficacy of Sibutramine for the Treatment of Binge Eating Double-Blind Study. . Psychiatry Interpers Biol Process. 2008:51-8. .
31. Kim SH LY, Jee SH, Nam CM. . Effect of Sibutramine on Weight Loss and Blood Pressure: A Meta-analysis of Controlled Trials. . Obes Res [Internet] 2003;11(9):1116-23. .
32. Dedov II, Melnichenko G, Troshina A, Ekaterina A, Mazurina N, Valentinovna;, et al. . Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment : Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. . Obes Facts 2018:335-43.
33. Gaciong Z. Efficacy and safety of sibutramine in 2225 subjects with cardiovascular risk factors : study. Journal of Human Hypertension. 2005:737-43.
34. Stimac DR, Alen; Majanovic, Sanja K. . Croatian Experience with Sibutramine in the Treatment of Obesity - Multicenter Prospective Study. . Coll Antropol 2004;28:215-21.
35. Neovius M JK, Rössner S. . Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmaco-therapy for obesity: A systematic review and meta-analysis. . Obes Rev 2008;9(5):420-7.
36. Gray LJ CN, Dunkley A, Warren FC, Ara R, Abrams K, et al. . A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. . Obes Rev 2012:483-98. .
37. Appolinario JC BJ, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, et al. . A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. . Arch Gen Psychiatry [Internet] 2003;60(11):1109-16.
38. Erondü N AC, Lu K, Mallick M, Musser B, Gantz I, et al. . NPY5R antagonism does not augment the weight loss efficacy of orlistat or sibutramine. . Obesity 2007;15(8):2027-42.



39. Fanghänel G CL, 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;20(2):101-13.
40. Di Francesco V ST, Zamboni M, Bissoli L, Zoico E, Mazzali G, et al. . Weight loss and quality of life improvement in obese subjects treated with sibutramine: A double-blind randomized multicenter study. . *Ann Nutr Metab* 2007;51(1):75-81.
41. Derosa GC, A.F.G; Murdolo, G; Ciccarelli, L; Fogari R. . Comparasion of metabolic effects of orlistat and sibutramine treatment in Type 2 diabetic obese patients. . *Diab Nutr Metab* 2004:222-9.
42. Kaya A AN, Topsever P, Filiz M, Öztürk A, Dağar A, et al. . Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. . *Biomed Pharmacother* 2004;58(10):582-7. .
43. Porter JAR, Marsha A; Conner, Douglas A;Lanty, Frances A; Vogel, Erin A;Gay, Elizabeth C;Merenich JA. . The long-term outcomes of sibutramine effectiveness on weight (LOSE weight) study: Evaluating the role of drug therapy within a weight management program in a group-model health maintenance organization. . *Am J Manag Care [Internet]* 2004;10(6):369-76. .
44. Tankova T DG, Lazarova M, Dakovska L, Kirilov G, Koev D. . Sibutramine in the treatment of obesity in type 2 diabetic patients. . *Endokrinologiya* 2003;8(4):257-65.
45. Caterson ID FN, Coutinho W, Gaal LF Van, Maggioni AP, Sharma AM, et al. . Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes : results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. . *Diabetes, Obes Metab* 2012:523-30.
46. Douglas IJ BK, Batterham RL, Smeeth L. . The effectiveness of pharmaceutical interventions for obesity: Weight loss with orlistat and sibutramine in a United Kingdom population-based cohort. . *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(6):1020-7. .
47. Benjamin EJ MP, Alonso A. AHA STATISTICAL UPDATE. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(e56–e528).
48. Silva D.B STA, Santos C.M et al. ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES EM CENTRO DE SAÚDE DA FAMÍLIA. *RBPS*. 2011;24(1):16-23.
49. Hinton W MA, Coyle R. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC). *BMJ Open* 2018;8(e020282).
50. Padwal R LS, Lau DCW. . Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. . *Int J Obes* 2003;27(12):1437-46.



51. González LC SR, Gascón, Montserrat Bacardí; Cruz AJ. . Long-term randomized clinical trials of pharmacological treatment of obesity : Systematic review * . . Colomb Med 2010;41:17-25. .
52. Abeso. Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Uso da sibutramina no tratamento da obesidade refratária a medidas não farmacológicas em pacientes que não apresentem fatores de risco cardiovasculares. Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica; Maio, 2019.
53. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
54. Suplicy H, Boguszewski CL, dos Santos CMC, 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 [Internet]. agosto de 2014;38(8):1097–103. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.225>
55. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SAT, Ferrari I, Gravina A, Mereu R, et al. Sibutramine and L-Carnitine Compared to Sibutramine Alone on Insulin Resistance in Diabetic Patients [Internet]. Vol. 49, Internal Medicine. 2010. p. 1717–25. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3401>
56. Early JL, Apovian CM, Aronne LJ, Fernstrom MH, Frank A, Greenway FL, et al. Sibutramine plus meal replacement therapy for body weight loss and maintenance in obese patients. Obesity [Internet]. junho de 2007;15(6):1464–72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2007.175>
57. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, et al. Randomized Trial of Lifestyle Modification and Pharmacotherapy for Obesity [Internet]. Vol. 353, New England Journal of Medicine. 2005. p. 2111–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa050156>
58. Simone G de, de Simone G, Romano C, De Caprio C, Contaldo F, Salanitri T, et al. Effects of sibutramine-induced weight loss on cardiovascular system in obese subjects [Internet]. Vol. 15, Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2005. p. 24–30. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2004.07.002>
59. Mathus-Vliegen EMH, for the 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 [Internet]. Vol. 59, European Journal of Clinical Nutrition. 2005. p. S31–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602172>
60. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine. A randomized controlled trial [Internet]. Vol. 11, ACC Current Journal Review. 2002. p. 28–9. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1062-1458\(01\)00555-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1062-1458(01)00555-4)
61. 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 [Internet]. novembro de 2001;24(11):1957–60. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.11.1957>
62. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. Obes Res [Internet]. março de 1999;7(2):189–98. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10102256>



63. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort [Internet]. Vol. 31, International Journal of Obesity. 2007. p. 1567–70. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803631>
64. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* [Internet]. abril de 2004;53(4):430–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2003.11.022>
65. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2 de março de 2016;3:CD007654. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007654.pub4>
66. Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess* [Internet]. 2012;16(5):iii – xiv, 1–195. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3310/hta16050>
67. 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* [Internet]. setembro de 2009;10(5):564–75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00581.x>
68. Lindholm A, Bixo M, Björn I, Wölner-Hanssen P, Eliasson M, Larsson A, et al. Effect of sibutramine on weight reduction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* [Internet]. maio de 2008;89(5):1221–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.002>
69. Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW, et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* [Internet]. 24 de março de 2008;168(6):571–80. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.6.571>
70. 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* [Internet]. novembro de 2006;23(6):1016–29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276969>
71. Wang T-F, Pei D, Li J-C, Tsai W-C, Tsai C-C, Yao C-Y, et al. Effects of sibutramine in overweight, poorly controlled Chinese female type 2 diabetic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* [Internet]. julho de 2005;59(7):746–50. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00568.x>
72. Redmon JB, Reck KP, Raatz SK, Swanson JE, Kwong CA, Ji H, et al. Two-year outcome of a combination of weight loss therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. junho de 2005;28(6):1311–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.6.1311>
73. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004096.pub2>



74. 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* [Internet]. maio de 2005;7(3):246–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00465.x>
75. 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* [Internet]. dezembro de 2004;41(4):146–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-004-0158-7>
76. 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* [Internet]. setembro de 2004;26(9):1427–35. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.09.017>
77. McNulty SJ, Ur E, Williams G. A Randomized Trial of Sibutramine in the Management of Obese Type 2 Diabetic Patients Treated With Metformin [Internet]. Vol. 26, *Diabetes Care*. 2003. p. 125–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.1.125>
78. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K, et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* [Internet]. janeiro de 2002;16(1):5–11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jhh.1001298>
79. Hansen D, Astrup A, Toubro S, Finer N, Kopelman P, Hilsted J, et al. 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* [Internet]. abril de 2001;25(4):496–501. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319653>
80. Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: A double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia [Internet]. Vol. 142, *American Heart Journal*. 2001. p. 489–97. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2001.117510>
81. Hazenberg BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology* [Internet]. 2000;94(3):152–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000047310>
82. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res* [Internet]. janeiro de 1998;6(1):1–11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9526964>
83. Seagle HM, Bessesen DH, Hill JO. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. *Obes Res* [Internet]. março de 1998;6(2):115–21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9545017>
84. 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* [Internet]. janeiro de 1998;22(1):32–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9481597>



85. Weintraub M, Rubio A, Golik A, Byrne L, Scheinbaum ML. Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. setembro de 1991;50(3):330–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1991.144>
86. Daniels SR, Long B, Crow S, Styne D, Sothorn M, Vargas-Rodriguez I, et al. Cardiovascular Effects of Sibutramine in the Treatment of Obese Adolescents: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study [Internet]. Vol. 120, *PEDIATRICS*. 2007. p. e147–57. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-2137>
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* [Internet]. maio de 2006;28(5):770–82. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.05.008>
88. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC, et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 18 de julho de 2006;145(2):81–90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-145-2-200607180-00005>
89. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. março de 2005;90(3):1460–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0263>
90. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 9 de abril de 2003;289(14):1805–12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.14.1805>
91. GA Wells, B Shea, D O’Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. [citado Set 17 2019]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
92. Hartling L, Hamm M, Milne A, et al. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Mar. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92293/>
93. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
94. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Magee MJ, Weber MB, et al. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* [Internet]. 1º de dezembro de 2017;177(12):1808–17. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6040>
95. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MPS, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health* [Internet]. julho de 2011;14(5 Suppl 1):S137–40. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.009>
96. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da população [Internet]. IBGE. [citado 4 de outubro de 2019]. Disponível em:



<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>

97. The World Bank. World Bank, International Comparison Program database. PPP conversion factor [Internet]. The World Bank. [citado 1º de outubro de 2019]. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicator/pa.nus.ppp>

98. Colditz GA. Weight Gain as a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women [Internet]. Vol. 122, Annals of Internal Medicine. 1995. p. 481. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00001>

99. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário, manual para o sistema de saúde do Brasil [Internet]. Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: <http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>

100. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline. Obesity prevention [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2006 dez. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg43/resources/obesity-prevention-pdf-975445344709>

101. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline. Obesity: identification, assessment and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2014 nov. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189/resources/obesity-identification-assessment-and-management-pdf-35109821097925>

102. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity prevention (CG43) [Internet]. NICE. 2006 [citado 4 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/search?q=sibutramine>

103. PBAC. Australian Government Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Sibutramine hydrochloride [Internet]. PBAC. [citado 4 de outubro de 2019]. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-sibutramine-hydrochloride-mar08>

104. PHARMAC. Pharmaceutical Management Agency. PTAC minutes for web publishing. Sibutramine hydrochloride for severe obesity [Internet]. Pharmaceutical Management Agency; 2007 maio. Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/2007/05/01/200807.pdf>

105. MEDSAFE. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Publications. Withdrawal of Sibutramine (Reductil) in New Zealand [Internet]. MEDSAFE. 2010 [citado 4 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://medsafe.govt.nz/hot/media/2010/SibutramineOct2010.asp>

106. PHARMAC. Pharmaceutical Management Agency. Proposal to decline inactive applications. Sibutramine hydrochloride for severe obesity [Internet]. PHARMAC. [citado 4 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/news/consultation-2019-04-30-inactive-applications/#Reductil>



APÊNDICES

APÊNDICE 1 – RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3

Estudo	Referência	Motivo de exclusão
Hauner et al., 2004	(14)	Estavam contemplados na RS de Rucker et al., 2007 (4).
McMahon, 2000	(15)	
Padwal et al., 2003	(50)	RS mais antiga que as incluídas
Gonzalez et al., 2010	(51)	Estavam contemplados na RS de Arterburn et al., 2004 (8). O estudo de Norris et al., 2004 é uma revisão sistemática cujos estudos primários estavam todos incluídos na revisão sistemática de Arterburn et al., 2004, sendo essa última mais completa.
Cuellar et al., 2000	(17)	
Fanghanel et al., 2000	(18)	
Faria et al., 2002	(19)	
Finer et al., 2000	(20)	
Fujioka et al., 2000	(21)	
Hazenbergl et al., 2000	(22)	
James et al., 2000	(23)	
Serrano-Rios et al., 2004	(24)	
Smith et al., 2001	(25)	
Sramek et al., 2002	(26)	
Hanotin et al., 1998	(25)	
Norris et al., 2004	(27)	RS mais antiga que as incluídas
Apfelbaum et al., 1999	(27)	Estava na RS de Rucker et al., 2007 e na RS de Arterburn et al., 2004
Bray et al., 1996	(28)	Não descreveu o número de participantes avaliados
Milano et al., 2005	(29)	Avaliou somente 20 pacientes
Wilfley et al., 2008	(30)	Não preencheu o critério de inclusão de IMC igual ou superior a 25kg/m ²
James, et al., 2010	(10)	Não descreveu os resultados de redução de peso (contato com autor sem sucesso)
Kim et al., 2003	(31)	Meta-análise na qual os estudos incluídos estavam contemplados nas RS de Arterburn et al., 2004, na RS de Rucker et al., 2007 e na RS de Gray et al., 2012
Dedov et al., 2018	(32)	Não apresentavam o braço comparador
Gaciong et al., 2005	(33)	
Stimac et al., 2004	(34)	
Neovius et al., 2008	(35)	Não descreveu a população avaliada no estudo



APÊNDICE 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Autor. Ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Appolinario et al., 2003	ECR duplo-cego, paralelo, randomizado, comparando dose fixa de sibutramina com placebo	Avaliar eficácia e tolerabilidade da sibutramina em pacientes obesos com transtorno de compulsão alimentar	Homens e mulheres, com idade entre 18 e 60 anos, com IMC entre 30 e 45 kg/m ² e que apresentavam transtorno de compulsão alimentar	Sibutramina 15 mg/dia	Placebo	Baixo
Caterson et al., 2012	ECR Duplo-cego, placebo controlado, multicêntrico	Explorar a relação entre a mudança de peso durante o primeiro ano de tratamento do estudo SCOUT e seu efeito sobre os desfechos na população geral	Homens e mulheres com idade ≥ 55 anos, com IMC ≥ 27 kg/m ² e ≤ 45 kg/m ² ou com IMC < 27 kg/m ² e com uma circunferência de cintura grande (≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres).	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	Baixo
Douglas et al., 2014	Coorte	Avaliar longitudinalmente os efeitos sobre o peso e o IMC de orlistate e sibutramina na rotina de cuidados primários por meio da análise dos dados do Datalink da Pesquisa de Prática Clínica do Reino Unido durante um período de três anos	A população do estudo foi formada por todos os pacientes registrados no CDPR antes de 31 de janeiro de 2013, com pelo menos 12 meses de registro e com um IMC de 30 kg/m ² .	Sibutramina (não específica dose)	Orlistate (não específica dose) ou sem intervenção	Baixo
Erondu et al., 2007	ECR multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Avaliar os efeitos na perda de peso da substância MK-0557, antagonista seletivo do receptor NPY5R, quando co-administrado com orlistate e sibutramina, além de comparar diretamente a eficácia de orlistate e sibutramina.	Pacientes obesos, com IMC entre 30 e 43 kg/m ² , com idade entre 18 e 65 anos	Sibutramina 10 mg/dia	Grupo placebo e grupo orlistate 120 mg	Incerto Não há informações suficientes para julgar os domínios randomização, sigilo de alocação, cegamento e avaliação cega dos desfechos. Ademais, autores não deixaram claro a participação da patrocinadora do estudo.
Fanghänel et al., 2003	ECR randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Avaliar eficácia e segurança da sibutramina 10 mg/dia em pacientes hipertensos com sobrepeso (IMC > 27 kg/m ²)	Pacientes com IMC > 27 kg/m ² , hipertensos, atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral do México na Cidade do México	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	Incerto Não há informações suficientes para julgar o domínio avaliação cega dos desfechos. A Química Knoll do México patrocinou este estudo clínico.
Di Francesco et al., 2007	ECR randomizado, multicêntrico, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo	Avaliar o efeito da sibutramina 10 mg combinada com dieta na perda e manutenção de peso, além da qualidade de vida em pacientes italianos	Pacientes com IMC ≥30 e ≤ 40kg/m ² , idade entre 18 e 65 anos	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	Incerto Não há informações suficientes para julgar os domínios sigilo de alocação, cegamento dos participantes e avaliação cega dos desfechos.



Autor. Ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Halpern et al., 2002	ECR duplo-cego, controlado por placebo	Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade da sibutramina no manejo de pacientes obesos por um período de 6 meses	Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com IMC > 30kg/m ² , com glicose de jejum < 130mg/dL, colesterol total < 300mg/dL, triglicérides < 500 mg/dL, ácido úrico < 8,0 mg/dL, transaminases < 40 mg/dL, bilirrubina < 2,0 mg/dL, ureia < 40 mg/dL e creatinina < 1,5 mg/dL.	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	Alto Não há informações suficientes para julgar os domínios randomização, sigilo de alocação e avaliação cega dos desfechos. Não há menção sobre cuidados específicos para lidar com as perdas de seguimento.
Kaya et al., 2004	ECR prospectivo, randomizado, aberto, de curto prazo	Comparar as mudanças nas medidas antropométricas (IMC e peso corporal) em pacientes obesos tratados com dieta e exercício ou adicionando sibutramina e/ou orlistate, além de descrever os eventos adversos encontrados	Pacientes com idade entre 18 e 60 anos, IMC ≥ 30kg/m ² , com história de pelo menos uma tentativa frustrada de perder peso por meio de medidas dietéticas no passado	Sibutramina 10 mg/dia	Orlistate 120 mg ou terapia combinada (sibutramina 10 mg + orlistate 120 mg) ou dieta	Alto Não há informações suficientes para julgar os domínios randomização e sigilo de alocação. Estudo aberto, sem cegamento para avaliação dos desfechos.
Porter et al., 2004	ECR prospectivo, randomizado e controlado	Avaliar o benefício da sibutramina 5 a 20 mg/dia dentro de um programa de controle de peso	Pacientes maiores de 18 anos, com IMC > 30 kg/m ² . Pacientes com IMC entre 27 a 29,9 foram elegíveis se tivessem uma ou mais das seguintes comorbidades: diabetes mellitus com ou sem terapia medicamentosa, hipertensão tratada com terapia medicamentosa ou hiperlipidemia tratada com terapia medicamentosa	Sibutramina 5 a 20 mg/dia	Nenhum medicamento	Alto Não está claro a garantia do sigilo de alocação. Estudo aberto e não houve cegamento para avaliação dos desfechos.
Tankova et al., 2004	ECR aberto, controlado e randomizado	Avaliar o efeito da sibutramina no peso corporal, massa gorda corporal, controle glicêmico, lipídios, secreção e resistência à insulina em pacientes diabéticos obesos tipo 2, bem como em indivíduos obesos não diabéticos, durante três meses	Pacientes com diferentes graus de obesidade, incluindo não diabéticos e diabéticos tipo 2	Sibutramina 10 a 15 mg/dia	Nenhum medicamento	Alto Não há informações suficientes para julgar os domínios randomização e sigilo de alocação. Estudo aberto, sem cegamento para avaliação dos desfechos. Sem informações sobre tratamento específico para lidar com perdas de seguimento.
Derosa et al., 2004	ECR multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado	Avaliar comparativamente a eficácia e a segurança do orlistate 360 mg/dia e da sibutramina 10 mg/dia no tratamento de pacientes obesos com diabetes tipo 2, com atenção específica às alterações induzidas pelo padrão metabólico e efeitos cardiovasculares	Pacientes obesos, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com IMC > 30kg/m ² e diabetes mellitus tipo 2	Sibutramina 10 mg/dia	Orlistate 360 mg/dia	Baixo
Arterburn et al., 2004	RS com meta-análise	Avaliar a eficácia do cloridrato de sibutramina 10 a 20 mg/dia na perda de peso	29 ECR incluídos. Pacientes com mais de 18 anos, IMC ≥ 25 kg/m ² , ECR com duração de oito semanas ou mais.	Sibutramina 10 a 20 mg/dia	Placebo	Qualidade criticamente baixa, uma vez que apresenta falha em 3 itens críticos. Apresentou falhas nos seguintes domínios: ausência de protocolo (item 2), ausência de justificativa para exclusão de estudos



Autor. Ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Intervenção	Controle	Risco de Viés
						individuais (item 7) e não-consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão (item 13).
Gray et al., 2012	RS com meta-análise	Comparar as intervenções anti-obesidade (orlistate, sibutramina e rimonabanto) na perda de peso, alteração de IMC e redução de peso em 5 e 10%	44 ECR com sibutramina incluídos. Pacientes adultos com excesso de peso, obesos ou em risco de doença cardiovascular	Sibutramina 10 e 15 mg/dia	Placebo Orlistate Rimonabanto Metformina Cuidado padrão	Qualidade criticamente baixa, uma vez que apresenta falha em 1 item crítico e 2 não críticos. Apresentou falhas nos seguintes domínios: não realização da extração de dados em duplicata (item 6), não-consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão (item 13), e não discussão da heterogeneidade observada nos estudos (item 14).
Rucker et al., 2007	RS com meta-análise Resumo de uma atualização de uma revisão sistemática Cochrane	Quantificar a eficácia dos efeitos associados ao uso prolongado de medicamentos anti-obesidade	10 ECR com sibutramina incluídos, com 2.623 participantes. Pacientes adultos, maiores de 18 anos, com sobrepeso ou obesidade.	Sibutramina 10 a 20 mg/dia	Placebo	Qualidade criticamente baixa, uma vez que apresenta falha em 4 itens críticos. Apresentou falhas nos seguintes domínios: ausência de protocolo (item 2), inadequação das buscas nas bases de dados (item 4), ausência de justificativa para exclusão de estudos individuais (item 7) e não-consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão (item 13).

ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática; IMC: índice de massa corpórea



APÊNDICE 3 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Autor	Intervenção	Controle	N intervenção	N controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	N (%) sexo feminino (intervenção/ controle)	Tempo de seguimento
Appolinario et al., 2003	Sibutramina 15 mg/dia	Placebo	30	30	35,2(9,0)	36,6(10,2)	26(87)/27(90)	12 semanas
Caterson et al., 2012	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	4.906	4.898	63,2(6,1)	63,3(6,2)	2.100(42,8)/2.057(42)	1 ano
Douglas et al., 2014	Sibutramina (não especifica dose)	Orlistate (não especifica dose) ou sem intervenção	15.355	Orlistate: 100.701 sem intervenção: 508.140	43,5(13,1)	Orlistate: 46,2(14,0) sem intervenção: 46,4(14,1)	Sibutramina: 12.560(81,8) Orlistate: 76.946(76,4) Sem intervenção: 380.389(74,9)	Estimativa de 3 anos
Erondu et al., 2007	Sibutramina 10 mg/dia	Grupo placebo e grupo orlistate 120 mg	100	Grupo placebo - 101 Grupo orlistate - 99	40,9(11,1)	Grupo placebo: 42,6(10,8) Grupo orlistate: 41,9(9,4)	Grupo sibutramina: 85(85,0) Grupo placebo: 83(82,2) Grupo orlistate: 83(83,8)	24 semanas
Fanghänel et al., 2003	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	29	28	49,0(5,5)	45,5(6,5)	24(82,8)/21(75,0)	6 meses
Di Francesco et al., 2007	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	130	128	41,5(10,8)	42,3(11)	130(84,4)/ 128(82,6)	6 meses
Halpern et al., 2002	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	30	31	38,3	38,3	NR	6 meses
Kaya et al., 2004	Sibutramina 10 mg/dia	Orlistate 120 mg/3x/dia ou terapia combinada (sibutramina 10 mg/dia + orlistate 120 mg/3x/dia) ou dieta	22	Orlistate - 25 Terapia combinada - 20 Dieta - 19	40,3(9,0)	Orlistate:44,0(8,9) Terapia combinada: 41,8(8,8) Dieta: 37,5(7,3)	Sibutramina: 17(77,3) Orlistate: 21(84) Terapia combinada: 15(75) Dieta: 17(89,5)	12 semanas
Porter et al., 2004	Sibutramina 5 a 20 mg/dia	Nenhum medicamento	281	220	47,2(10,7)	49,6(10,4)	222(79,0)/ 187(85,0)	6 meses
Tankova et al., 2004	Sibutramina 10 a 15 mg/dia	Nenhum medicamento	Diabéticos: 44 Não diabéticos: 49	Diabéticos: 39 Não diabéticos: 41	Diabéticos: 45,2(5,2) Não diabéticos: 41,9(5,7)	Diabéticos: 44,8(6,1) Não diabéticos: 44,6(6,0)	Diabéticos: 27(61)/ 24(62) Não diabéticos: 32(65)/27(66)	3 meses
Derosa et al., 2004	Sibutramina 10 mg/dia	Orlistate 360 mg/dia	70	71	51 (4,0)	53 (5,0)	36 (50,7%)/ 36 (51,4)	12 meses
Arterburn et al., 2004	Sibutramina 10 a 20 mg/dia	Placebo	Variável	Variável	Variação de 34 - 54 anos		NR	8-54 semanas



Autor	Intervenção	Controle	N intervenção	N controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	N (%) sexo feminino (intervenção/ controle)	Tempo de seguimento
Gray et al., 2012	Sibutramina 10 e 15 mg/dia	Placebo Orlistate Rimonabanto Metformina Cuidado padrão	Variável	Variável		NR	NR	3-48 meses
Rucker et al., 2007	Sibutramina 10 a 20 mg/dia	Placebo	Variável	Variável	Varição de 38 - 53 anos		NR	4-54 semanas



APÊNDICE 4 – DESFECHOS PRIMÁRIOS DE EFICÁCIA.

Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
Douglas et al., 2014	(coorte)	Sibutramina	Controle 1: orlistate Controle 2: sem medicamento	Varição estimada do IMC por mês, (IC95%):	NR	Mudança de peso estimada por mês (IC95%):	NR	NR	NR
				Acompanhamento de 4 meses		Acompanhamento de 4 meses			
				Grupo Intervenção: -0,47 (-0,48 a -0,46)		Grupo Intervenção: -1,28 (-1,30 a -1,26)			
				Grupo Controle 1: -0,34 (-0,34 a -0,34)		Grupo Controle 1: -0,94 (-0,95 a -0,93)			
				Acompanhamento de 12 meses		Acompanhamento de 12 meses			
				Grupo Controle 2: 0,01 (0,01, 0,01)		Grupo Controle 2: 0,03 (0,03, 0,03)			
Halpern, 2002	ECR	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	Acompanhamento de 6 meses	p < 0,002 (valor final versus valor inicial no grupo intervenção) Valor de p não reportado para o grupo controle, mas citado como não-significativo	Acompanhamento de 6 meses	Valores de p não reportados, mas citados como não-significativos	Grupo Intervenção: as médias da circunferência abdominal inicial e final em cm foram, respectivamente, 103,5 e 96,2 Diferença foi de -7,3 Grupo Controle: média da circunferência abdominal inicial e final em cm foram, respectivamente, 104,8 e 101,5 Diferença foi de -3,3	valores de p não reportados para diferenças intra ou entre grupos, mas citados como não-significativos
				Grupo Intervenção: média do IMC Inicial foi de 36,6 e Final de 33,9 Diferença foi de -2,7		Grupo Intervenção: média do peso inicial e final reportados em Kg foram, respectivamente, 91,1 e 83,8 Diferença foi de -7,3			
				Grupo controle: Média do IMC inicial foi de 36,9 e Final de 36,1 Diferença foi de -0,8		Grupo Controle: média do peso inicial e final reportados em Kg foram, respectivamente, 91,5 e 88,9 Diferença foi de -2,6			
				Redução de < 5% do peso: Intervenção: 12 (40%) Controle: 13 (41,9%)		Acompanhamento de 6 meses			



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
						<p>Redução de > 5% - <10% Intervenção: 4 (13,3%) Controle: 3 (9,7%)</p> <p>Redução > 10% Intervenção: 8 (26,7%) Controle: 1 (3,2%)</p>			
Appolinario et al., 2003	ECR	Sibutramina 15 mg/dia	Placebo	NR	NR	<p>Acompanhamento de 12 semanas</p> <p>Grupo Intervenção: média (DP) do peso Inicial em Kg foi de 102,8 (13,2) e Final de 95,4 (12,3) Diferença foi de -7,4</p> <p>Grupo Controle: média (DP) do peso Inicial em Kg foi 98,7 (12,9) e Final de 100,1 (13,6) Diferença foi de +1,4</p>	p < 0,001 (grupo intervenção versus grupo controle)	NR	NR
Fanghänel, 2003	ECR	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	<p>Acompanhamento de 6 meses.</p> <p>Resultados conforme Análise por Intenção de tratar:</p> <p>Grupo Intervenção: a diferença entre a média (IC 95%) do IMC inicial e final foi de -2,4 (-3,2 a -1,6).</p> <p>Grupo Controle: A diferença entre a média (IC 95%) do IMC inicial e final foi de -1,5 (-2,2 a -0,8).</p> <p>Resultados conforme última</p>	<p>Grupo intervenção: valores de p não reportados, mas citados como estatisticamente significantes para as diferenças entre o valor final versus o valor inicial em ambas análises.</p> <p>Grupo Controle: valores de p não</p>	<p>Acompanhamento de 6 meses</p> <p>Resultados conforme Análise por Intenção de tratar</p> <p>Grupo Intervenção: a diferença entre a média (IC 95%) do peso inicial e final, reportada em Kg, foi de -6,0 (-8,0 a -4,0).</p> <p>Grupo Controle: a diferença entre a média (IC 95%) do peso inicial e final, reportada em Kg, -3,8 (-5,6 a -2,1).</p> <p>Resultados conforme última</p>	<p>Grupo intervenção: valores de p não reportados, mas citados como estatisticamente significantes para as diferenças entre o valor inicial em ambas análises.</p> <p>Grupo Controle: valores de p não reportados, mas citados como estatisticamente significantes para as</p>	<p>Resultados conforme Análise por Intenção de tratar:</p> <p>Acompanhamento de 6 meses</p> <p>Grupo Intervenção: a diferença entre a média (IC 95%) da circunferência abdominal inicial e final, reportada em cm, foi de -6,0 (-8,5 a -3,5).</p> <p>Grupo Controle: a diferença entre a média (IC 95%) da</p>	



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
				observação realizada (LOCF) Grupo Intervenção: a diferença entre a média (IC 95%) do IMC inicial e final foi de -2,2 (-2,8 a -1,5). Grupo Controle: a diferença entre a média (IC 95%) do IMC inicial e final foi de -1,3 (-2,0 a -0,7).	reportados, mas citados como estatisticamente significantes para as diferenças entre o valor final <i>versus</i> o valor inicial em ambas análises.	observação realizada (LOCF) Grupo Intervenção: a diferença entre a média (IC 95%) do peso inicial e final, reportada em Kg, foi de -5,5 (-7,1 a -3,8). Grupo Controle: a diferença entre a média (IC 95%) do peso inicial e final, reportada em Kg, -3,4 (-5,0 a -1,9).	significantes para as diferenças entre o valor final <i>versus</i> o valor inicial em ambas análises.	circunferência abdominal inicial e final, reportada em cm, foi de -2,7 (-4,5 a -1,0). Resultados conforme LOCF: Acompanhamento de 6 meses Grupo Intervenção: a diferença entre a média (IC 95%) da circunferência abdominal inicial e final, reportada em cm, foi de -5,3 (-7,3 a -3,2). Grupo Controle: a diferença entre a média (IC 95%) da circunferência abdominal inicial e final, reportada em cm, foi de -2,4 (-3,9 a -0,8).	diferenças entre o valor final <i>versus</i> o valor inicial em ambas análises.
Kaya, 2004	ECR	Sibutramina 10 mg/dia	Controle 1: monoterapia com orlistate 120 mg; Controle 2: terapia combinada: sibutramina 10 mg + orlistate 120 mg; Controle 3: dieta	<u>Eficácia mensurada por análise de sensibilidade:</u> Acompanhamento de 12 semanas. Grupo Intervenção: a diferença entre a média do IMC inicial e final foi de -4,41 (DP 1,13; IC -3,963 a -4,857). Grupo Controle 1: a diferença entre a média do	A comparação das alterações do IMC mostrou que a terapia combinada estava produzindo diferenças estatisticamente significativas em comparação com a dieta ou com monoterapia com orlistate (p < 0,001 para	Acompanhamento de 12 semanas. Grupo Intervenção: a diferença entre a média do peso inicial e final, expresso em Kg, foi de -11,72 (DP 3,31; IC -13,178 a -10,242). Grupo Controle 1: a diferença entre a média do peso inicial e final, expresso em Kg, foi de -9,35 kg (DP 2,62; IC -10,421 a -8,259).	As médias dos grupos em termos de perda de peso foram significativamente diferentes entre o grupo terapia combinada e os grupos dieta e monoterapia com orlistate, respectivamente (p < 0,001 para ambos). No entanto, apesar	NR	NR



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
				<p>IMC inicial e final foi de – 3,64 (DP 0,90; IC –3,982 a – 3,298).</p> <p>Grupo Controle 2: a diferença entre a média do IMC inicial e final foi de – 5,12 (DP 1,40; IC –5,757 a – 4,483).</p> <p>Grupo Controle 3: a diferença entre a média do IMC inicial e final foi de – 2,52 (DP 1,13; IC –2,967 a – 2,073).</p>	<p>ambos).</p> <p>Além disso, a monoterapia com sibutramina mostrou-se mais eficaz do que a monoterapia com orlistate (p = 0,013).</p> <p>A monoterapia com orlistate e o grupo dieta inferiram significativamente em termos de diminuição do IMC (p < 0,001).</p> <p>Por fim, o grupo dieta mostrou-se o menos eficaz em produzir redução do IMC com diferenças significativas nas médias em comparação a todos os grupos com intervenção farmacológica (p < 0.001 para todas as comparações).</p>	<p>Grupo Controle 2: a diferença entre a média do peso inicial e final, expresso em Kg, foi de – 13,68 (DP 4,25; IC –15,605 a – 11,735).</p> <p>Grupo Controle 3: a diferença entre a média do peso inicial e final, expresso em Kg, foi de – 6,24 kg (DP 3,44; IC –7,896 a – 4,582).</p>	<p>de produzir uma diferença numérica, não houve significância estatística em termos de perda de peso entre o grupo de monoterapia com sibutramina e o grupo de terapia combinada (p = 0,067).</p> <p>A monoterapia com sibutramina produziu significativamente mais redução de peso do que o orlistate (p = 0,020).</p>		
Tankova, 2004	ECR	Sibutramina dose média diária de 12,8 mg (DP = 2,2 mg).	Sem medicamento ou placebo	NR Os autores só descrevem o IMC na linha de base. Não é descrito o IMC final e nem a variação.	NR	Acompanhamento de 3 meses. Grupo Sibutramina Diabéticos: média (DP) de peso inicial e final, expressa em Kg, foi de, respectivamente, 95,8 (10,1) e	Grupo Sibutramina Diabéticos: p < 0,001 (intra-grupo; 3	Acompanhamento de 3 meses. Grupo Sibutramina Diabéticos: a média (DP) da circunferência	Grupo Sibutramina Diabéticos: p < 0,001 (intra-grupo; 3 meses)



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
						89,0 (8,9). Redução de 7,1%	meses)	abdominal e final, em cm, foram, respectivamente, de 104,4 (9,6) e 95,0 (10,5).	
				Grupo Sibutramina de pacientes não-diabéticos: média (DP) de peso inicial e final, expressa em Kg, foi de, respectivamente, tratado com sibutramina foi de 98,6 (9,9) e 89,6 (10,4). Redução de 9,1%		Grupo Sibutramina de pacientes não-diabéticos: p < 0,0001 (intra-grupo; 3 meses)		Grupo Sibutramina NÃO-Diabéticos: a média (DP) da circunferência abdominal e final, em cm, foram, respectivamente, de 104,2 (11,5) e 92,5 (12,8).	Grupo Sibutramina de pacientes não-diabéticos: p < 0,001 (intra-grupo; 3 meses)
				Grupo controle de pacientes diabéticos: média (DP) de peso inicial e final, expressa em Kg, foi de, respectivamente, 90,4 (8,8) e 87,8 (7,9). Redução de 2,9%		Grupo controle de pacientes diabéticos: p = 0,3 (intra-grupo; 3 meses)		Grupo Controle Diabéticos: a média (DP) da circunferência abdominal e final, em cm, foram, respectivamente, de 104,5 (11,2) e 102,2 (12,4).	Grupo Controle Diabéticos: Valor de p não-reportado, porém descrito como NÃO significativo.
				Grupo Controle de pacientes não-diabéticos: média (DP) de peso inicial e final, expressa em Kg, foi de, respectivamente, 95,2 (9,0) e 92,5 (9,1). Redução de 2,9%		Grupo Controle de pacientes não-diabéticos: p = 0,3 (intra-grupo; 3 meses)		Grupo Controle NÃO-Diabéticos: a média (DP) da circunferência abdominal e final, em cm, foram, respectivamente, de 103,8 (12,2) e 100,9 (14,7).	Grupo Controle NÃO-Diabéticos: Valor de p não-reportado, porém descrito como NÃO significativo
						p < 0,001 (entre grupos Sibutramina Diabéticos e Controle Diabéticos)			
						p < 0,0001 (entre grupos Sibutramina não-diabéticos e Controle não-diabéticos)			
						P < 0,01 (entre grupos Sibutramina Diabéticos versus			



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
							Sibutramina não-diabéticos)		
Porter, 2004	ECR	Sibutramina 5 a 20 mg/dia	Sem medicamento ou placebo	<p>Acompanhamento de 6 meses</p> <p>Grupo Intervenção: a diferença entre a média (DP) do IMC inicial e final foi de -2,4 (2,0)</p> <p>Grupo Controle: a diferença entre a média (DP) do IMC inicial e final foi de -1,1 (1,7)</p>	A redução do IMC no grupo intervenção foi significativamente maior do que no grupo controle (p < 0,001).	<p>Acompanhamento de 6 meses.</p> <p>Grupo Intervenção: perda média de peso, expressa em Kg, foi de -6,8 (IC 95% -7,4 a -6,1). Redução média (DP) de 6,4 (5,2)</p> <p>Grupo Controle: perda média de peso, expressa em Kg, foi -3,1 kg (IC 95% -3,8 a -2,4). Redução média (DP) de 2,9 (4,7)</p>	A perda do grupo intervenção foi significativamente maior do que a perda no grupo controle (p < 0,001).	<p>Acompanhamento de 6 meses</p> <p>Grupo Intervenção: A diferença entre a média (DP) da circunferência abdominal inicial e final, reportada em cm, foi de -4,3 (7,9).</p> <p>Grupo Controle: A diferença entre a média (DP) da circunferência abdominal inicial e final, reportada em cm, foi de -1,6 (7,4).</p>	A redução no grupo intervenção foi significativamente maior do que a perda no grupo controle (p < 0,001).
Derosa, 2004	ECR	Sibutramina 10 mg/dia	Orlistat 360 mg/dia	<p>Grupo Intervenção: média (DP) do IMC Inicial foi de 33,1 (1,4); 3º mês* de 31,4 (1,1). 6º mês* de 30,4 (0,9). 9º mês** de 30,0 (0,8) no 9º mês. 12º mês*** de 29,5 (0,5).</p> <p>Grupo Controle: média (DP) do IMC Inicial foi de 33,6 (1,6); de 31,8 (1,0) no 3º mês; de 30,9 (0,8)* no 6º mês; de 30,3 (0,7)** no 9º mês; e de 29,7 (0,6)*** no 12º mês.</p>	<p>*p < 0,05 versus linha de base;</p> <p>**p < 0,02 versus linha de base;</p> <p>***p < 0,01 versus linha de base.</p>	NR	NR	<p>Grupo Intervenção: a média (DP) da circunferência abdominal (cm) Inicial foi de 101 (4); de 100 (3) no 3º mês; de 99 (3) no 6º mês; de 97 (4) no 9º mês; e de 95 (3)* no 12º mês.</p> <p>Grupo Controle: a média (DP) da circunferência abdominal (cm) Inicial foi de 102 (5); de 101 (3) no 3º mês; de 100 (4) no 6º mês; de 98 (3) no 9º mês; e de 96 (4)* no 12º mês.</p>	*p < 0,05 versus linha de base
Di Francesco, 2007	ECR	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	<u>Eficácia mensurada por análise de sensibilidade:</u>		Acompanhamento de 6 meses.		Para esse desfecho só são reportados os valores da linha de base.	NR



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
				Acompanhamento de 6 meses. Grupo intervenção: média do IMC Inicial foi de 35,1 (DP 3) e Final de 32,6. Grupo controle: média do IMC Inicial foi de 35,0 (DP 3) e final de 33,6.	p < 0,001 (Sibutramina versus Placebo)	Grupo intervenção: média do peso em KG Inicial foi de 93,7 (DP 11,6) e final de 85,5. Grupo controle: média do peso em KG Inicial foi de 93,1 (DP 12,5) e final de 89,2.	p < 0,01 (Sibutramina versus Placebo)		
Erondu, 2007	ECR	Sibutramina 10 mg/dia	Grupo Controle 1: Placebo Grupo Controle 2: Orlistate 360 mg/dia	NR	NR	Acompanhamento de 6 meses. Grupo Intervenção: média (DP) de peso inicial e final, expressa em Kg, foi de, respectivamente, 98,0 (15,4) e 92,2 (15,8). Grupo Controle 1 (Placebo): média (DP) de peso inicial e final, expressa em Kg, foi de, respectivamente, 97,3 (15,2) e 95,2 (16,1). Grupo Controle 2 (Orlistate): média (DP) de peso inicial e final, expressa em Kg, foi de, respectivamente, 96,3 (12,3) e 91,2 (12,7).	Sibutramina vs. Placebo (p <0,001) Orlistate vs. Placebo (p <0,001) Sibutramina vs. Orlistate (p = 0,097)	Acompanhamento de 6 meses. Grupo Intervenção: a Média (DP) da circunferência abdominal inicial e final, expressa em cm, foi de, respectivamente, 107,4 (12,4) e 101,0 (13,6). Grupo Controle 1 (Placebo): a Média (DP) da circunferência abdominal inicial e final, expressa em cm, foi de, respectivamente, 106,7 (11,4) e 104,1 (13,0). Grupo Controle 2 (Orlistate): a Média (DP) da circunferência abdominal inicial e final, expressa em cm, foi de, respectivamente, 105,9 (10,7) e 100,0 (11,1).	Sibutramina versus Placebo (<0,001) Orlistate versus Placebo (p = 0,003) Sibutramina versus Orlistate (p = 0,338)
Caterson et al., 2012	ECR	Sibutramina 10 mg/dia	Placebo	NR	NR	Acompanhamento de 6 meses	NR	NR	NR



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do índice de Massa Corporal (Kg/m2)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
						Resultados conforme última observação realizada (LOCF): Grupo Intervenção: média (DP) -4,12 (4,19) kg Grupo Controle: -2,08 (3,84)			
						Acompanhamento de 12 meses Grupo Intervenção: média (DP) -4,18 (4,78) Grupo Controle: -1,87 (4,43)			
Arterburn et al., 2004	RS com meta-análise	Sibutramina 10 a 20 mg/dia	Placebo	NR	NR	Estudos de 8 a 12 semanas de duração: a diferença média ponderada na perda de peso foi de -2,78 kg (IC 95%: -3,29 a -2,26), a favor da sibutramina. Não houve heterogeneidade significativa entre os sete estudos incluídos na análise (p = 0,55). Estudos com 16 a 24 semanas de duração: a diferença média ponderada na perda de peso foi de -5,06 Kg (IC 95%: -6,16 a -3,96), a favor da sibutramina. Houve heterogeneidade significativa entre os 12 estudos incluídos na análise (p < 0,001).	NR	NR	NR



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
						Estudos com 44 a 54 semanas de duração: a diferença média ponderada na perda de peso foi de -4,45Kg (IC 95%: -5,29 a -3,62), a favor da sibutramina.			
						Não houve heterogeneidade significativa entre os cinco estudos incluídos na análise (p = 0,14).			
				Variação estimada do IMC (ICr 95%):		Mudança de peso kg (ICr 95%)			
				Acompanhamento de 3 meses		Acompanhamento de 3 meses Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: -4,88 (-6,40 a -3,43)			
				Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: -2,43 (-3,33 a -1,54)		Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: -5,37** (-6,59 a -4,10)			
				Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: -2,25**(-2,97 a -1,54)		Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: -2,23** (-3,52 a -0,99)			
Gray et al., 2012	RS com meta-análise	Sibutramina 10 e 15 mg/dia	Placebo Orlistate	Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: -0,87 (-1,52 a -0,23)	NR	Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: -2,73* (-4,36 a -1,07)	NR	NR	NR
				Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: -0,69* (-1,75 a 0,38)		Acompanhamento de 6 meses			
				Acompanhamento de 6 meses		Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: -5,08** (-6,55 a -3,62)			
				Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: -0,95 (-2,89 a 1,02)		Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: -6,11 (-8,11 a -4,23)			



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
				Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: -1,81 (-4,25 a 0,61)		Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: -2,00 (-3,57 a -0,42)			
				Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: -0,36 (-2,43 a 1,80)		Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: -3,03 (-5,10 a -1,06)			
				Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: -1,22* (-4,07 a 1,61)		Acompanhamento de 12 meses			
				Acompanhamento de 12 meses		Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: -5,42 (-7,36 a -3,42)			
				Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: -2,27* (-5,08 a 0,59)		Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: -6,35** (-8,06 a -4,63)			
				Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: -2,91** (-5,45 a -0,62)		Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: -1,30 (-3,30 a 0,74)			
				Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: -0,84 (-3,42 a 1,74)		Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: -2,23* (-4,03 a -2,23)			
				Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: -1,49* (-4,33 a 1,11)		Redução de 5% do peso			
						Acompanhamento de 3 meses			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: 5,87 (1,46 a 17,65)			



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m2)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
						Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: 9,95 (3,10 a 32,71)			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: 32,31* (0,29 a 102,70)			
						Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: 35,04* (0,87 a 140,90)			
						Acompanhamento de 6 meses			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: 4,25 (2,39 a 6,84)			
						Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: 6,90 (3,88 a 12,99)			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: 1,55* (0,67 a 3,01)			
						Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: 2,50 (1,06 a 5,35)			
						Acompanhamento de 12 meses			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: 3,25 (1,56 a 6,22)			
						Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: 4,06 (2,51 a 6,29)			



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
						Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: 1,14* (0,52 a 2,24)			
						Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: 1,42 (0,83 a 2,92)			
						Redução de 10% do peso			
						Acompanhamento de 3 meses			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: 16,41 (0,34 a 93,23)			
						Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: 14,48 (0,28 a 77,41)			
						Em relação a orlistate: não relatado			
						Acompanhamento de 6 meses			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: 6,57 (3,28 a 6,14)			
						Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: 18,83 (6,70 a 48,10)			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: 2,40* (0,02 a 5,81)			
						Sibutramina 15 mg/ em			



Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	Valor de p	Desfecho do Peso	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal	Valor de p
						relação a orlistate: 6,69 (2,01 a 17,94)			
						Acompanhamento de 12 meses			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a placebo: 3,38 (1,39 a 7,13)			
						Sibutramina 15 mg/ em relação a placebo: 5,02 (2,63 a 9,12)			
						Sibutramina 10 mg/ em relação a orlistate: 1,44* (0,54 a 3,14)			
						Sibutramina 15 mg/ em relação a orlistate: 2,13* (1,00 a 4,10)			
						A diferença média ponderada de peso foi de -4,20Kg (IC 95% -4,77 a -3,64), a favor da Sibutramina. I ² = 0%; 7 ECR; 1536 pacientes.			
Rucker et al., 2007	RS com meta-análise	Sibutramina 10 a 20 mg/dia	Placebo	NR	NR	Redução de 5% do peso Nº estudos (tamanho da amostra) – Diferença de risco (ativo menos placebo) IC95% 7 (1464) 0,32 (0,27 a 0,37)	p <0,001	NR	NR
						Redução de 10% do peso 7 (1464) 0,18 (0,11 a 0,25)			

ECR: ensaio clínico randomizado; NR: não reportado; RS: revisão sistemática; IMC: índice de massa corpórea; * Não há estudos *head to head*; **Estimativa MTC não se enquadra no intervalo de confiança na meta-análise por pares. LOCF: *Last Observation Carried Forward*.





APÊNDICE 5 – RESULTADOS DE SEGURANÇA.

Eventos adversos	Halpern, 2002		Porter, 2004		Fanghänel, 2003			Eröndu, 2007		Derosa, 2004		Kaya, 2004	
	Sibutramina 10 mg/dia (n= 30)	Controle (n = 31)	Sibutramina 5 a 20 mg/dia (n= 291)	Controle (n = 280)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 23)	Controle (n = 24)	Placebo (n = 101)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 100)	Orlistate (n = 99)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 9/68)	Orlistate (n = 22/65)	Sibutramina 10 mg/dia	Orlistate 120 mg ou terapia combinada
Dor de cabeça	NR	NR	33 (11,3)	1 (0,4)	5 (21,7)	2 (8,3)	NR	NR	NR	4	NR	2 (9,1)	2 (10,0)
Dor	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Boca seca	2 (6,6)	4 (12,9)	85 (29,2)	3 (1,1)	4 (17,4)	2 (8,3)	1 (1,0)	6 (6,0)	1 (1,0)	2	NR	5 (22,7)	4 (20,0)
Infecção	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Faringite	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Constipação	2 (6,6)	5 (16,1)	55 (18,9)	1 (0,4)	4 (17,4)	2 (8,3)	4 (4,0)	11 (11,0)	2 (2,0)	1	NR	4 (18,2)	1 (5,0)
Gripe	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor nas costas	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rash	NR	NR	15 (5,2)	1 (0,4)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sinusite	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lesão acidental	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Epigastria	0	1 (3,2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5	NR	NR
Sonolência	1 (3,3)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Taquicardia	NR	NR	61 (20,9)	15 (5,4)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipertensão	NR	NR	51 (17,5)	24 (8,6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Insônia	NR	NR	50(17,2)	0	1 (4,3)	1 (4,2)	NR	NR	NR	3	NR	NR	NR



Eventos adversos	Halpern, 2002		Porter, 2004		Fanghänel, 2003			Erondu, 2007		Derosa, 2004		Kaya, 2004	
	Sibutramina 10 mg/dia (n= 30)	Controle (n = 31)	Sibutramina 5 a 20 mg/dia (n= 291)	Controle (n = 280)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 23)	Controle (n = 24)	Placebo (n = 101)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 100)	Orlistate (n = 99)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 9/68)	Orlistate (n = 22/65)	Sibutramina 10 mg/dia	Orlistate 120 mg ou terapia combinada
Aumento de apetite	NR	NR	21 (7,2)	2 (0,7)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tontura	NR	NR	20 (6,9)	1 (0,4)	1 (4,3)	1 (4,2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Náusea	NR	NR	9 (3,1)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Astenia	NR	NR	8 (2,7)	1 (0,4)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ansiedade	NR	NR	6 (2,1)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nervosismo	NR	NR	6 (2,1)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Suor	NR	NR	6 (2,1)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor no peito, não cardíaco	NR	NR	6 (2,1)	2 (0,7)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tosse seca	NR	NR	NR	NR	2 (8,7)	2 (8,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Gastroenterite	NR	NR	NR	NR	0	1 (4,2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Inquietação	NR	NR	NR	NR	1 (4,3)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Infecção do trato respiratório	NR	NR	NR	NR	3 (13,0)	8 (33,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor no ombro direito	NR	NR	NR	NR	0	1 (4,2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Palpitação	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	NR	NR	NR	NR



Eventos adversos	Halpern, 2002		Porter, 2004		Fanghänel, 2003			Erondu, 2007		Derosa, 2004		Kaya, 2004	
	Sibutramina 10 mg/dia (n= 30)	Controle (n = 31)	Sibutramina 5 a 20 mg/dia (n= 291)	Controle (n = 280)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 23)	Controle (n = 24)	Placebo (n = 101)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 100)	Orlistate (n = 99)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 9/68)	Orlistate (n = 22/65)	Sibutramina 10 mg/dia	Orlistate 120 mg ou terapia combinada
Bradícardia sinusial	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0(0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	NR	NR	NR	NR
Extrasístoles ventriculares	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0(0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	NR	NR	NR	NR
Distúrbios do ouvido e labirinto	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (2,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	NR	NR	NR	NR
Desordens endócrinas	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	NR	NR	NR	NR
Desordens oculares	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (1,0)	NR	NR	NR	NR
Distensão abdominal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1,0)	1 (1,0)	6 (6,1)	NR	NR	NR	NR
Diarreia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (3,0)	5 (5,0)	17 (17,2)	NR	NR	NR	5 (25,0)
Flatulência	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1,0)	2 (2,0)	4 (4,0)	NR	7	NR	5 (25,0)
Aumento da pressão sanguínea	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	NR	NR	NR
Fezes gordurosas	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	10	NR	5 (25,0)



Eventos adversos	Halpern, 2002		Porter, 2004		Fanghänel, 2003			Erondu, 2007		Derosa, 2004		Kaya, 2004	
	Sibutramina 10 mg/dia (n= 30)	Controle (n = 31)	Sibutramina 5 a 20 mg/dia (n= 291)	Controle (n = 280)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 23)	Controle (n = 24)	Placebo (n = 101)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 100)	Orlistate (n = 99)	Sibutramina 10 mg/dia (n= 9/68)	Orlistate (n = 22/65)	Sibutramina 10 mg/dia	Orlistate 120 mg ou terapia combinada
Aumento de defecação	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3	NR	NR
Urgência fecal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR



APÊNDICE 6 – SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (SUMMARY OF FINDINGS [SOF] DO SOFTWARE GRADEPRO).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Sibutramina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Perda de peso em Kg

11	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^c	6267	5883	-	DM 3.87 menor (4.78 menor para 2.96 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	---	------	------	---	---	---------------------	---------

Perda de peso em Kg - Dose 10 mg/dia

4	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	grave ^b	não grave	grave ^e	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^c	5183	5174	-	MD 3.93 menor (5.94 menor para 1.92 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	---	------	------	---	---	---------------------	---------

Perda de peso em Kg - Dose 15 mg/dia



Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Sibutramina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave ^f	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^c	353	359	-	MD 4.18 menor (5.68 menor para 2.69 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

Perda de peso em Kg - Dose 20 mg/dia

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave ^g	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^c	287	141	-	MD 4.01 menor (4.83 menor para 3.19 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	---	-----	-----	---	---	------------------	---------

Perda de peso em Kg - Doses variadas (10-15-20)

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave ^f	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^c	444	209	-	MD 3.32 menor (5.03 menor para 1.61 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	---	-----	-----	---	---	------------------	---------

IC: INTERVALO DE CONFIANÇA; DM: DIFERENÇA DE MÉDIA; A. ALTO RISCO OU RISCO INCERTO DE VIÉS PELA FERRAMENTA DE VIÉS DA COCHRANE; B. ALTA HETEROGENEIDADE PELO TESTE DE I QUADRADO; C. TODOS OS ESTUDOS MOSTRARAM EFEITO POSITIVO NO TRATAMENTO; D. RISCO INCERTO COM LIMITAÇÕES GRAVES; E. OS RESULTADOS ESTÃO NA MESMA DIREÇÃO, PORÉM OS INTERVALOS DE CONFIANÇA NÃO SÃO SOBREPONÍVEIS; F. HETEROGENEIDADE MODERADA; G. BAIXA HETEROGENEIDADE



APÊNDICE 7 - ESTRATÉGIA DE BUSCA ELABORADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC

Bases	Estratégia de Busca	Resultados
PubMed (MEDLINE)	((((((((("Obesity"[Mesh]) OR Obesity[Text Word]) OR "Obesity, Abdominal"[Mesh]) OR Obesity, Abdominal[Text Word]) OR (Abdominal Obesities[Text Word] OR Obesities, Abdominal[Text Word] OR Abdominal Obesity[Text Word] OR Central Obesity[Text Word] OR Central Obesities[Text Word] OR Obesities, Central[Text Word] OR Obesity, Central[Text Word] OR Obesity, Visceral[Text Word] OR Visceral Obesity[Text Word] OR Obesities, Visceral[Text Word] OR Visceral Obesities[Text Word])) OR "Obesity, Morbid"[Mesh]) OR Obesity, Morbid[Text Word]) OR (Morbid Obesities[Text Word] OR Obesities, Morbid[Text Word] OR Obesity, Severe[Text Word] OR Obesities, Severe[Text Word] OR Severe Obesities[Text Word] OR Severe Obesity[Text Word] OR Morbid Obesity[Text Word])) OR "Body Weight"[Mesh]) OR Body Weight[Text Word]) OR (Body Weights[Text Word] OR Weight, Body[Text Word] OR Weights, Body[Text Word])) AND (((("sibutramine" [Supplementary Concept]) OR "sibutramine"[Text Word])) OR (didesmethysibutramine OR didesmethylsibutramine OR (R)-DDMS OR Reductil OR monodesmethysibutramine OR sibutramine hydrochloride OR N-1-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-3-methylbutyl-N,N-dimethylamine HCl OR BTS 54 524 OR BTS-54524 OR BTS 54524 OR Meridia))) AND (((("Cohort Studies"[Mesh]) OR Cohort Studies[Text Word])) OR (Cohort Study OR Studies, Cohort OR Study, Cohort OR Concurrent Studies OR Studies, Concurrent OR Concurrent Study OR Study, Concurrent OR Closed Cohort Studies OR Cohort Studies, Closed OR Closed Cohort Study OR Cohort Study, Closed OR Study, Closed Cohort OR Studies, Closed Cohort OR Analysis, Cohort OR Cohort Analysis OR Analyses, Cohort OR Cohort Analyses OR Historical Cohort Studies OR Cohort Study, Historical OR Historical Cohort Study OR Study, Historical Cohort OR Cohort Studies, Historical OR Studies, Historical Cohort OR Incidence Studies OR Incidence Study OR Studies, Incidence OR Study, Incidence))) OR (("Observational Studies as Topic"[Mesh]) OR Observational Studies as Topic[Text Word]))	130
EMBASE	#1 ('obesity'/exp OR 'alimentary obesity' OR 'body weight, excess' OR 'corpulency' OR 'nutritional obesity' OR 'obesity' OR 'overweight' OR 'adipose tissue hyperplasia' OR 'adipositas' OR 'adiposity' OR 'fat overload syndrome' OR 'obesitas' OR 'body weight'/exp OR 'body weight' OR 'total body weight' OR 'weight, body' OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid obesity' OR 'obesity, morbid' OR 'abdominal obesity'/exp OR 'abdominal adiposity' OR 'abdominal obesity' OR 'obesity, abdominal' OR 'obese patient'/exp OR 'obese individuals' OR 'obese participants' OR 'obese patient' OR 'obese people' OR 'obese person' OR 'obese persons' OR 'obese subjects' OR 'obesity patient') #2 ('sibutramine'/exp OR '1 [1 (4 chlorophenyl) cyclobutyl] n, n, 3 trimethylbutanamine' OR 'adisar' OR 'arcalion' OR 'atenix' OR 'bts 54 524' OR 'bts 54524' OR 'bts54 524' OR 'bts54524' OR 'ectiva' OR 'medaria' OR 'meridia' OR 'n [1 [1 (4 chlorophenyl) cyclobutyl] 3 methylbutyl] n, n dimethylamine' OR 'plenty (drug)' OR 'raductil' OR 'reductil' OR 'reduten' OR 'sacietyl' OR 'sibutral' OR 'sibutramine' OR 'sibutramine hydrochloride' OR 'sibutramine hydrochloride monohydrate' OR 'sibutrex') #3 ('cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort analysis' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'observational study'/exp OR 'non experimental studies' OR 'non experimental study' OR 'nonexperimental studies' OR 'nonexperimental study' OR 'observation studies' OR 'observation study' OR 'observational studies' OR 'observational studies as topic' OR 'observational study' OR 'observational study as topic') #4 #1 AND #2 AND #3	67
Total		197



APÊNDICE 8 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS CONDUZIDO PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC

