

Ana Manuela Rios dos Santos

Farmacologia e Terapêutica do Fármaco Benfluorex

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto 2013

Ana Manuela Rios dos Santos

Farmacologia e Terapêutica do Fármaco Benfluorex

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto 2013

Ana Manuela Rios dos Santos

Farmacologia e terapêutica do fármaco Benfluorex

Trabalho original realizado por:

(Ana Manuela Rios dos Santos)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

SUMÁRIO

O fármaco benfluorex foi introduzido no mercado mundial em 1976. É um derivado anfetamínico que estimula a libertação de dopamina, noradrenalina e principalmente de serotonina e inibe a recaptção das mesmas, tendo a capacidade de inibir a sensação de fome. Possui ainda uma ação no metabolismo dos lípidos e dos hidratos de carbono.

O fármaco encontrava-se autorizado em vários países europeus na terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2, associada ao regime dietético, na diabetes assintomática com sobrecarga ponderal, bem como nas hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias endógenas do adulto, isoladas e associadas.

No decurso de uma investigação relativa à averiguação da relação benefício-risco desenvolvida pela Agência Europeia do Medicamento, o fármaco Benfluorex foi retirado do mercado europeu em 2009. Este processo foi desencadeado pela ocorrência de uma série de casos de pacientes que desenvolveram valvulopatias cardíacas e hipertensão pulmonar, que originaram a morte de um número considerável de doentes.

Vários estudos realizados neste âmbito comprovaram a relação entre a toma do fármaco e o aparecimento das reações adversas potencialmente fatais.

Em suma, o Benfluorex foi desenvolvido pelos laboratórios Servier a partir de outros fármacos já comercializados para o tratamento da obesidade. Considerado como uma molécula inovadora, foi utilizado durante longo tempo, sem reportes de efeitos secundários diretos associados às fenfluraminas. Este trabalho expressa a importância e a necessidade da vigilância de fármacos, em particular os que possuem estrutura anfetamínica, para uso em humanos.

ABSTRACT

Benfluorex was introduced in the world market in 1976. It is an amphetamine derivative which stimulates the release of dopamine, noradrenalin and serotonin and mainly inhibits the reuptake of the same, having the capacity to inhibit the sensation of hunger. It also has an action on the metabolism of lipids and carbohydrates.

This drug was authorized in several European countries for the treatment of type 2 diabetes, associated with the dietary regimen, in asymptomatic diabetes with overweight as well as endogenous hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia in adult, isolated or associated.

During an investigation concerning the benefit-risk ratio developed by the European Medicines Agency, benfluorex was withdrawn from the European market in 2009. This process was triggered by the occurrence of a series of cases of cardiac valvulopathy and pulmonary hypertension, which led to the death of a considerable number of patients.

Several studies in this area showed a relationship between taking the drug and the adverse reactions potentially fatal.

In short, benfluorex was developed by Servier laboratories from other drugs already marketed for the treatment of obesity. Considered an innovator molecule, was used for a long time without reports of side effects associated to fenfluraminas. This work expresses the importance and necessity of the surveillance of substances for use in humans.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor João Paulo Soares Capela, pela disponibilidade, compreensão, simpatia e apoio prestado ao longo deste percurso.

À minha família, em especial à minha tia, pelo apoio, ajuda e paciência em todas as fases da minha vida.

ÍNDICE DE CONTEÚDOS

| | |
|--|----|
| INTRODUÇÃO | 5 |
| OBJECTIVOS | 6 |
| METODOLOGIA | 6 |
| I - MEDICAMENTO E FARMACOVIGILÂNCIA | 7 |
| 1.1 – Reações Adversas a Medicamentos..... | 9 |
| II – OBESIDADE | 16 |
| III – DIABETES MELLITUS TIPO 2..... | 19 |
| IV - BENFLUOREX..... | 21 |
| 2.1 - A sua descoberta | 21 |
| 2.2 - Propriedades físico-químicas | 25 |
| 2.3 - Mecanismo farmacológico de ação | 26 |
| 2.4 - Efeitos hipolipidémico e hipoglicémico | 28 |
| 2.5 - Farmacocinética | 30 |
| V – OS FUNDAMENTOS DA RETIRADA DO MERCADO | 33 |
| CONCLUSÃO..... | 40 |
| BIBLIOGRAFIA | 42 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Estrutura química da anfetamina.. | 22 |
| Figura 2 - Estrutura química da norfenfluramina. | 22 |
| Figura 3 - Estrutura química da fenfluramina.. | 23 |
| Figura 4 - Estrutura química do benfluorex. | 23 |
| Figura 5 - Diferentes marcas de medicamentos contendo benfluorex. | 24 |
| Figura 6 - Estrutura química da feniletilamina. | 25 |
| Figura 7 - Estrutura química do benfluorex evidenciando as semelhanças com a β -feniletilamina e as alterações realizadas. | 26 |
| Figura 8 - Metabólitos do benfluorex. | 32 |

ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

5-HT1B; 5-HT2A; 5-HT2B; 5-HT2C: recetores serotoninérgicos

ACAT: Acetil Coenzima A

AIM : Autorização de Introdução no Mercado

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code

CHMP: Comité de Medicamentos para Uso Humano

DA: Dopamina

DCI: Denominação Comum Internacional

DM: Diabetes Mellitus

DVR: Doença Valvular Restritiva

EMA: Agência Europeia do Medicamento

HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar

Hb1_c: Hemoglobina Glicosilada

HDL: Lipoproteínas de elevada densidade

HMG-CoA redutase: hidroxil – 3 – metil – glutaril – coenzima A redutase

LDL: Lipoproteínas de densidade intermédia

IMC: Índice de Massa Corporal

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade

MAO: Monoamina Oxidase

NA: Noradrenalina

OMS: Organização Mundial de Saúde

PEPCK: Fosfoenol piruvato carboxicinase

PKL: Proteína cinase C

PLC: Fosfolípase C

RAM: Reação Adversa a Medicamentos

SM: Síndrome Metabólica

SNC: Sistema Nervoso Central

VLDL: Lipoproteínas de muito baixa densidade

VMAT: Transportador vesicular das monoaminas

INTRODUÇÃO

Os medicamentos anorexígenos centrais visam reduzir a ingestão alimentar, retardando a sensação de fome, com o aparecimento da sensação de saciedade. Estes atuam através dos neurotransmissores dopamina, norepinefrina e serotonina, aumentando a sua secreção e impedindo a sua destruição (Bensadon *et al.*, 2011).

O interesse pela descoberta de agentes com ação supressora do apetite está relacionado com pesquisas, que apontam o aumento da incidência da obesidade e posteriormente da síndrome metabólica em sociedades ocidentais nos últimos vinte e cinco anos do século XX, como uma das preocupações principais da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2004).

Inibindo a ingestão de alimentos e, portanto, a ingestão calórica, os inibidores de apetite foram projetados inicialmente para o tratamento da obesidade. A partir daí, e até à sua retirada gradual, as suas indicações terapêuticas foram sendo alteradas (Bensadon *et al.*, 2011).

As causas multifatoriais associadas a doenças como a obesidade e a diabetes originam um conjunto de intervenções em diferentes campos de ação. As atitudes farmacoterapêuticas afeitas a esta condição, são um fator relevante na terapia proposta.

Estão descritos desde os anos trinta, as primeiras substâncias utilizadas. Da análise dos dados compilados, verifica-se que os agentes anorexígenos, introduzidos nos mercados europeu e americano, foram ao longo do tempo substituídos em função da farmacovigilância dos mesmos (Ioannides-Demos *et al.*, 2011).

Do grupo farmacológico base desses inibidores fazem parte as anfetaminas e seus derivados (Ioannides-Demos *et al.*, 2011). O fármaco benfluorex foi inserido nos mercados asiático, europeu e sul-americano em 1976 (Boutet *et al.*, 2009).

Prescrito ao longo de três décadas, a indivíduos com problemas de excesso ponderal, associados ou não a outras patologias, foi afastado da comercialização em virtude de estudos de risco-benefício instaurados por autoridades europeias (Bensadon *et al.*, 2011).

OBJECTIVOS

Pretende-se com este trabalho expor o enquadramento teórico subjacente ao tema central, narrar o percurso do benfluorex, descrever a farmacologia do composto, distinguindo-a dos seus análogos, mencionar estudos clínicos referentes aos mecanismos de ação, explicitar o comportamento farmacocinético do benfluorex, enunciar as indicações clínicas associadas ao fármaco, reconhecer os efeitos adversos do composto, referir um conjunto de informação subjacente à farmacovigilância e inferir o risco-benefício do benfluorex.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada é a descritiva nível I. Esta, realizou-se através da pesquisa de artigos em vários motores de busca como o Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), o Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>), o b-on (<http://www.b-on.pt/>), o UpToDate (<http://www.uptodate.com/pt/home>), assim como o Google Académico (<http://scholar.google.pt/>), considerados estes como critério inicial para seleção.

A partir dos sistemas de busca, utilizaram-se as palavras-chave “benfluorex”, “amphetamines”, “fenfluramine”, “norfenfluramine”, “valvular heart disease”, “pulmonary hypertension”, “treatment of obesity”, “anorexic agente”, “diabetes mellitus”, “hypolipidemic drug”. Foram ainda incluídas publicações de órgãos oficiais, bem como informações contidos em livros médicos sobre o tema em discussão. Esta procura contém bibliografia que engloba datas entre os anos de 1970 a 2013, sendo que se privilegiou a mais recente.

Da pesquisa bibliográfica efetuada resultou este trabalho de revisão que integra aquela considerada mais adequada para a abordagem do tema. É de referir as dificuldades associadas à escassez de informação relativa aos primórdios do desenvolvimento do fármaco, assim como a dados e estudos farmacológicos do mesmo.

I - MEDICAMENTO E FARMACOVIGILÂNCIA

Fármaco ou substância ativa corresponde a qualquer componente de um medicamento que se destina a exercer uma ação farmacológica ou outro efeito direto relacionado com o diagnóstico, o tratamento ou a prevenção de uma doença, ou a atuar na estrutura ou funções do organismo humano ou animal por meios farmacológicos (Decreto-Lei n.º 76/2006, de 30 de Agosto).

“Um medicamento é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (Decreto-Lei n.º 76/2006, de 30 de Agosto).

Esta definição aplicada ao território nacional, está em concordância com a Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde, supervisiona o Circuito Interativo do Medicamento de Uso Humano, em todas as suas fases, através de ações de Inspeção, Comprovação de Qualidade e Farmacovigilância.

O valor do Medicamento assenta essencialmente em quatro pilares: valor terapêutico, valor preventivo, ganhos em saúde e redução dos custos da doença (consultado em <http://www.apifarma.pt/areas/saudehumana/O Medicamento>).

O primeiro traduz-se no contributo para as evoluções significativas da medicina nas últimas décadas, com a capacidade de prescrição de tratamentos inovadores graças aos avanços fundamentais da investigação farmacêutica, que possibilitaram o combate a doenças anteriormente fatais e impulsionaram progressos médicos no tratamento de doenças ainda nefastas (consultado em <http://www.apifarma.pt/areas/saudehumana/O Medicamento>).

Como o nome indica, o valor preventivo está na capacidade do medicamento prevenir a doença ou a agudização da mesma. As vacinas foram o exemplo claro e preciso desse ponto (consultado em <http://www.apifarma.pt/areas/saudehumana/O Medicamento>).

Os ganhos em saúde, ao longo dos vários ciclos de vida humana, traduzem-se numa melhor qualidade e aumento da esperança de vida. A utilização do medicamento, ao criar uma melhor saúde, permite um impacto positivo no crescimento económico e vice-versa (consultado em [http://www.apifarma.pt/areas/saudehumana/O Medicamento](http://www.apifarma.pt/areas/saudehumana/O%20Medicamento)).

No seguimento dos anteriores, a toma do medicamento permite reduzir os custos da doença pela ação terapêutica, diminuindo o tempo de absentismo e a incapacidade potencialmente gerada (consultado em [http://www.apifarma.pt/areas/saudehumana/O Medicamento](http://www.apifarma.pt/areas/saudehumana/O%20Medicamento)).

Os fármacos podem ser obtidos da própria natureza ou a partir de síntese química. Para a obtenção de novos medicamentos, são necessários vários estudos desde a fase pré-clínica à clínica (Karlberg, 2010).

Os ensaios pré-clínicos são obrigatórios antes de se iniciar a Farmacologia Clínica, tendo uma duração de um a seis anos, podendo ser *in vitro* ou *in vivo*. Podem ser classificados em farmacológicos, farmacocinéticos, toxicológicos e de desenvolvimento galénico (Pernas, 2009).

Os ensaios clínicos dividem-se em 4 etapas: fase I, fase II, fase III e fase IV (Filipe, 2012). Para garantir a ética destes ensaios cumprem-se inúmeras regras e critérios orientadoras de todo o processo (Santos, 2004).

Para colocar um novo medicamento à venda no mercado é necessário o seu registo junto da autoridade reguladora da saúde de um país para se obter a aprovação para a sua comercialização. Na Europa, esse pedido é dirigido à Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Para tal, é fornecido, às entidades reguladoras de saúde, uma descrição do processo de desenvolvimento do medicamento, com informação sobre os resultados dos ensaios clínicos, demonstrando a segurança e eficácia do novo medicamento. Se aprovado, o novo medicamento pode então ser colocado à venda no mercado (consultado em <http://www.pfizeir.pt/As-fases-de-desenvolvimento-171.aspx>; Karlberg, 2010).

De acordo com a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, um ensaio clínico é definido como "qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais

medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia".

1.1 – Reações Adversas a Medicamentos

Ao longo dos tempos, a vertente histórica da regulação do medicamento tem evoluído a par dos problemas associados à sua segurança. Os primeiros relatos do que hoje seriam chamadas reações adversas remontam a 2000 A.C.. Nesta altura, é introduzido no código de Hamurabi (Babilónia) como punição para um médico que causasse a morte de um doente, tão-somente o castigo de perder as suas mãos. Vários séculos passaram desde esses tempos longínquos em que as plantas serviam de base praticamente para todos os medicamentos, até à investigação de mortes súbitas provocadas pelo clorofórmio no século XIX (Roca, 2003; Dias, 2005).

A OMS define reação adversa a medicamento (RAM) como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional ocorrida com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. Não são consideradas reações adversas os efeitos que ocorrem após o uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (World Health Organization, 2002).

Reação adversa a medicamento também pode ser entendida como reação nociva e desagradável, resultante de intervenção relacionada ao uso de um medicamento, cuja identificação permite prever riscos de futura administração, assegurar a prevenção e tratamento específico, bem como determinar alteração da dosagem ou cessação do tratamento (World Health Organization, 2002).

As reações adversas a medicamentos são classificadas com base em diferentes critérios. A classificação de RAM mais aceite atualmente foi proposta por Rawlins e Thompson que as agrupa em reações do tipo A ou previsíveis e reações do tipo B ou imprevisíveis (Aronson e Ferner, 2003).

As reações do tipo A (Augmented) derivam de uma ação farmacológica exagerada e dependem da dose empregue, após a administração de um medicamento em dose terapêutica habitual. Estas são comuns, farmacologicamente previsíveis e podem

ocorrer em qualquer indivíduo e, apesar apresentarem incidência e repercussões elevadas na comunidade, a sua letalidade é diminuta. Podem ser tratadas mediante ajuste de doses ou substituição do fármaco (Edwards e Aronson, 2000; Aronson e Ferner, 2003).

As reações do tipo B (**B**izzar) caracterizam-se por serem totalmente inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento administrado, independentes de dose, ocorrendo apenas em indivíduos suscetíveis. Abrangem as reações de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipientes (Edwards e Aronson, 2000; Aronson e Ferner, 2003).

Esta classificação tem sido gradualmente estendida e denominada por outras letras do alfabeto, incluindo tipo C (**C**hronic) reações dependentes da dose e do tempo, D (**D**elayed) reações tardias, E (**E**nd of use) reações após o fim do tratamento, e tipo F (**F**ailure of therapy) reações por ausência de eficácia do medicamento (Edwards e Aronson, 2000; Aronson e Ferner, 2003).

Muitos fatores podem aumentar a possibilidade de uma reação medicamentosa adversa: a polimedicação, a idade e o género do paciente, assim como a raça e o polimorfismo genético (consultado em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao>).

A terapia medicamentosa múltipla acresce o risco de ocorrência de uma reação medicamentosa adversa. A incidência de RAM e de interações medicamentosas aumenta com o número de fármacos administrados (Laroche *et al.*, 2007).

Indivíduos de idade avançada e crianças são os grupos etários mais suscetíveis ao aparecimento de RAM. As crianças podem sofrer variações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas, conduzindo a um aumento ou diminuição da sensibilidade a alguns fármacos, cujas causas nem sempre são conhecidas e podem ser decorrentes de alterações no número de recetores ou na afinidade da mesmo pelo recetor. Os pacientes idosos estão predispostos às reações adversas por diversas razões, entre elas a dificuldade de obediência ao regime de tratamento, a terapia com múltiplos medicamentos, o aumento das reações de hipersensibilidade, e as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas características desta faixa etária, como a redução

da absorção e da atividade metabólica (Routledge *et al.*, 2004; Herdeiro, 2012; consultado em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao>).

As mulheres são mais suscetíveis ao desenvolvimento de RAM do que os homens, não estando esta conexão relacionada com uma maior ou menor exposição a fármacos. É possível que a existência de um determinante hormonal afete o metabolismo, predispondo o aparecimento de reações adversas (Rademaker, 2001; consultado em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao>).

Respostas anormais a medicamentos incidentes numa população específica podem ser decorrentes de alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, devido a um polimorfismo genético. A presença de variações genéticas pode manifestar-se em diferenças ao nível das enzimas metabolizadoras, recetores e transportadores (Herdeiro, 2012; consultado em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao>).

A ocorrência de RAM constitui um fator intrínseco ao próprio uso do fármaco. Quando um medicamento é comercializado, dispõe-se, de uma maneira geral, de dados suficientes para assegurar que possui uma margem de segurança aceitável. Os ensaios clínicos, aos quais são submetidos antes de sua comercialização, não são capazes de detetar reações adversas raras, bem como aquelas associadas à administração prolongada do fármaco (Pernas, 2009).

O conceito de Farmacovigilância foi definido pela OMS em 1966, como o conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos (consultado em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAISSOBRE/SAIBA_MAISSOBRVIVO/Farmacovigilancia.pdf).

A atividade de vigilância dos fármacos após a sua comercialização e a consequente monitorização das reações adversas a medicamentos surgiu, a partir do final da década de 50, início da década de 60, e teve a sua origem na incapacidade do sistema, até então em vigor, de detetar precocemente o designado «desastre da talidomida». Foram necessários quatro anos, desde 1957 a 1961, para que os efeitos teratogénicos da talidomida fossem identificados. A tomada de consciência da opinião pública, face à

dimensão do fenómeno anteriormente descrito, e o conseqüente sentimento de revolta e de insegurança obrigaram a que a comunidade científica, as autoridades de saúde e as companhias farmacêuticas à criação de sistemas organizados de recolha e monitorização de casos de RAM, surgidas após a comercialização dos medicamentos (Gomes, 2001).

Durante o 16º encontro da OMS, em 1963, foi sugerida a implementação de monitorização mundial de RAM, que objetivou a criação e implementação da deteção, registo e avaliação de RAM, com a finalidade de reduzir ao máximo o risco associado ao uso de medicamentos (Herdeiro *et al.*, 2012).

Em 1968 foi desenvolvido um projeto-piloto de investigação e monitorização internacional, coordenado pela OMS, que visou a criação de um Sistema Internacional de Farmacovigilância. Este tinha o objetivo de desenvolver um sistema de deteção das RAM, denominado Programa Internacional de Monitorização de Reações Adversas, tendo sido inicialmente constituído por dez países, que criaram os respetivos Centros Nacionais de Farmacovigilância. Este programa é coordenado, desde 1978, pelo centro de monitorização do medicamento, que tem como funções a recolha, o processamento e armazenamento de notificações assim como a emissão dos alertas às autoridades reguladoras de cada país membro (Gomes, 2001; Herdeiro *et al.*, 2012).

Cada estado apresenta, atualmente, os seus próprios sistemas de monitorização de medicamentos comercializados. Em suma, o projeto-piloto, criado na década de 60, levou ao surgimento de diferentes sistemas nacionais de farmacovigilância que ainda hoje vigoram em todo o mundo, e que em Portugal é coordenado pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.) (Vaz, 2010; Herdeiro *et al.*, 2012)

Hoje, mais de 35 países participam no Programa de Notificação Espontânea de RAM (World Health Organization, 2002).

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992, pelo Despacho Normativo nº 107/92, e é coordenado pela Direção de Gestão do Risco do Medicamento do INFARMED (Herdeiro *et al.*, 2012).

Em 1999, através da portaria nº 605/99, foram criadas as Unidades Regionais de Farmacovigilância, cujas competências são semelhantes às da Direção de Gestão do Risco do Medicamento e coordenadas por esta e por áreas geográficas distribuídas ao

longo do país. Assim, temos a Unidade de Farmacovigilância do Norte, o Núcleo de Farmacovigilância do Centro, a Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale Tejo e a Unidade de Farmacovigilância do Sul (Vaz, 2010; Herdeiro *et al.*, 2012).

Em 2002, a Farmacovigilância foi definida como “a ciência e as atividades relativas à deteção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com o medicamento” e foi após esta data que surgiu a necessidade de estabelecer regras respeitantes ao Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos de Uso Humano e sua constituição (Decreto Lei nº242/2002 de 5/11).

A Direção de Gestão do Risco do Medicamento exerce a vigilância de ensaios clínicos através da colheita, registo e avaliação dos acontecimentos adversos ocorridos durante os mesmos e analisa a existência de relações de causalidade entre os medicamentos e as reações ocorridas (Portaria 271/2003, 5-2).

A aprovação de um medicamento é assente num balanço benefício-risco aceitável, de acordo com as condições estudadas durante o seu desenvolvimento e definidas nas características do medicamento para uma população específica (Coêlho, 1998; Corrêa-Nunes, 1998).

A Farmacoepidemiologia é a ciência que estuda o uso e os efeitos benéficos e adversos dos medicamentos em grandes populações a partir do método epidemiológico. Deteta riscos associados ao uso generalizado de medicamentos e sua efetividade, emprega conceitos da farmacologia clínica e da epidemiologia. O seu desenvolvimento está focado no estudo da segurança dos fármacos na etapa de pós-comercialização e no âmbito dos estudos de utilização de medicamentos (Pernas, 2009). Fundamentalmente utilizam-se os seguintes estudos abaixo mencionados.

Os estudos de caso-controlo possibilitam a comparação entre dois grupos de pessoas. O primeiro é composto por pessoas com uma determinada doença/evento, sendo denominadas de *casos*. O segundo é constituído por indivíduos com características semelhantes aos casos, exceto no facto de que não possuem a doença/evento, sendo denominados de *controlos*. A comparação entre os dois grupos tem por objetivo identificar diferenças de exposição, nas variáveis que possam ter contribuído para a ocorrência da doença/evento. Quando se comprova a associação estatisticamente

significante entre uma variável e a doença/evento, esta passa a ser denominada *fator de risco* para aquela doença/evento. Em farmacoepidemiologia, este desenho tem sido muito utilizado em estudos de RAM, podendo contribuir também, mas com pequena intensidade, na avaliação dos benefícios de um medicamento (Gomes e Reis, 2001; Karlberg, 2010).

Os estudos de coorte baseiam-se na seleção de um grupo de pessoas de uma população, que no início do acompanhamento, não portadoras da doença/evento que se quer estudar, avaliando-se se a exposição a uma determinada variável contribui para o desenvolvimento dessa mesma doença/evento. Os participantes são classificados em dois subgrupos, segundo a presença ou ausência de exposição a um potencial fator de risco para a doença/evento. Em farmacoepidemiologia, um estudo de coorte envolve um subconjunto de uma população específica no qual os membros compartilham uma exposição a um determinado medicamento ou intervenção. Eles são acompanhados ao longo do tempo e comparados a algum grupo de controle não exposto, para definir a incidência de eventos de RAM e/ou medidas de eficácia do medicamento ou intervenção (Gomes e Reis, 2001; Karlberg, 2010).

Um estudo de coorte pode ser prospectivo ou retrospectivo. Um estudo prospectivo é desenvolvido simultaneamente com os eventos clínicos sob observação, sendo os resultados nos pacientes desconhecidos no início do estudo. Um estudo retrospectivo avalia exposições e eventos que ocorreram antes do início do estudo, sendo importante que os pacientes sejam recrutados para este com base na presença ou ausência de determinada exposição (Gomes e Reis, 2001; Karlberg, 2010).

Os ensaios clínicos randomizados consistem num desenho de estudo experimental utilizado para analisar uma nova forma terapêutica. A população participante do estudo é distribuída aleatoriamente em dois grupos, denominados grupo de tratamento e grupo controle. Os participantes do grupo de tratamento são expostos a uma determinada intervenção e os do grupo controle não sofrem essa exposição. A intervenção estudada pode ser um novo fármaco ou conduta médica. Em farmacoepidemiologia, são frequentemente utilizados pela indústria farmacêutica para demonstrar a eficácia de um determinado medicamento e convencer as agências reguladoras de que o produto pode ser comercializado (Gomes e Reis, 2001; Karlberg, 2010).

A Ética alberga as questões filosóficas sobre a moralidade. A Bioética é o estudo filosófico das controvérsias éticas emergentes dos avanços em biologia e medicina. Esta envolve questões éticas que surgem da relação entre as ciências da vida, biotecnologia, medicina, política, direito, filosofia e teologia (Karlberg, 2010).

O primeiro conjunto de regras éticas para pesquisa em humanos formulado pela comunidade médica internacional foi estabelecido em 1964 pela Associação Médica Mundial, na Declaração de Helsínquia (Santos, 2004; Karlberg, 2010).

A Diretriz das Boas Práticas Clínicas criada na Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para Uso em Humanos (ICH GCP E6), publicada em 1996, determina um conjunto de princípios regulatórios que devem disciplinar os estudos desenvolvidos por investigações clínicas ou indústria (Karlberg, 2010).

Algumas orientações dizem respeito à relação risco/benefício que deve ser objeto de cuidadosa avaliação; o ensaio deve ser suportado por informação disponível sobre o produto ensaiado; toda a informação clínica deve ser registada, consultada e guardada de forma a permitir a sua cuidada divulgação, interpretação e verificação; os produtos sob investigação devem ser manufacturados, manuseados e armazenados de acordo com as boas práticas clínicas (Lima, 2005).

II – OBESIDADE

A palavra obesidade teve a sua origem etimológica do latim *obesitas* (âtis - gordura excessiva).

Atualmente a obesidade é considerada como uma das doenças crônicas mais comuns, que afeta crianças, adolescentes e adultos (Sérgio et al. 2005).

A prevalência a nível mundial é tão elevada que a OMS a considerou como a epidemia global do século XXI (consultado em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>; Brownell *et al.*, 2010)

Na União Europeia os dados indicam que a prevalência aumentou de uma taxa de 6% para 20% nos homens e de 6% para 30% nas mulheres (Wiley, 2002).

A obesidade é definida pela OMS como “uma doença na qual existe uma acumulação excessiva de massa gorda, de tal forma que a saúde pode ser adversamente afetada” (consultado em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>).

O excesso de gordura resulta de um balanço energético desequilibrado entre a ingestão calórica e o gasto de energia (Lieberman e Ricer, 2009).

Para o diagnóstico da obesidade, entre outros, é utilizado um método analítico não laboratorial, o Índice de Massa Corporal (IMC), que permite relacionar a massa corporal (Kg) com a altura de um indivíduo (m^2). De acordo com o resultado, este indica baixo peso, peso normal ou excesso de peso. Indivíduos saudáveis têm um IMC entre 18,5 e 25. Ter excesso de peso significa ter um IMC superior ou igual a 25 (Wiley, 2002; Swinburn *et al.*, 2011)

A obesidade é classificada em três classes. A I contém um IMC entre 30,0 e 34,9, a classe II entre 35,0 e 39,9 e a classe III contempla um IMC superior ou igual a 40,0 (Sérgio *et al.*, 2005).

A distribuição da gordura corporal é um fator importante na avaliação do obeso. A acumulação desta na metade superior do corpo, sobretudo na região abdominal é designada de obesidade andróide, sendo típica do homem obeso. A distribuição da

gordura particularmente na metade inferior, coxas e glúteos, é característica da mulher obesa e classificada de obesidade ginóide (Lieberman e Ricer, 2009; Martínez, 2011).

A identificação destes tipos morfológicos tem grande interesse, dado estar provado, que a obesidade visceral se associa a complicações metabólicas, como a diabetes mellitus (DM) tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial, arteriosclerose e doenças cardiovasculares (Wiley, 2002; Sérgio *et al.*, 2005; Lavie *et al.*, 2009; Juonala *et al.*, 2011).

Evidências científicas sugerem uma predisposição genética que induz uma maior acumulação de gordura no perímetro abdominal em determinados indivíduos. Esta gordura visceral está diretamente relacionada com o desenvolvimento de insulinoresistência no aparecimento da síndrome metabólica (SM) (Liu, 2009).

A SM está identificada desde há algumas décadas, embora com nomes e definições diversas (Rocha, 2013).

A SM é uma associação de fatores de risco de origem metabólica que inclui obesidade abdominal, dislipidemia aterogénica, elevação da pressão arterial e anomalias do metabolismo glucídico, associados a um estado pró-trombótico e pró-inflamatório de evolução progressiva, com agregação adicional de outros fatores de risco. Apresenta elevado valor preditivo do risco de Diabetes Mellitus tipo 2 e de doença cardiovascular (Pereira, 2010).

Em consenso, as instituições internacionais em 2009 determinaram os critérios para o diagnóstico clínico que são: perímetro da cintura aumentado segundo as definições específicas para a população e para o país; triglicédeos elevados ou sob medicação com fibratos, niacina ou a fazer altas doses de ácidos gordos; HDL baixo ou sob medicação com fibratos ou niacina; pressão arterial elevada ou em tratamento com anti-hipertensores; glucose em jejum elevada ou em tratamento com antidiabéticos (Rocha, 2013).

As hiperlipidemias traduzem-se numa elevação dos níveis séricos de lípidos ou lipoproteínas.

As principais classes de lipoproteínas são os quilomicrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Sala, 2008).

A resistência insulínica no tecido adiposo resulta num aumento dos níveis circulantes de ácidos gordos. Estes são transportados para o fígado e convertidos em triacilglicerol e colesterol, que em excesso são convertidos em VLDL (Lieberman e Ricer, 2009).

As VLDL transportam os triglicerídeos endógenos a partir do fígado para os adipócitos e células musculares para armazenamento ou utilização. Lipases degradam rapidamente os triglicerídeos endógenos em VLDL, dando origem a lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), que são posteriormente degradadas, dando origem às LDL (Sala, 2008).

Estudos demonstram que obesos com perda de peso de 1Kg reduzem os valores plasmáticos de LDL em 1%, enquanto que se a perda for de 10Kg as reduções traduzem-se numa diminuição de 10% do colesterol total, 15% no LDL e 30% nos triglicerídeos (Wing *et al.*, 2011).

O impacto de perdas de 5 a 10% do peso inicial melhoram o controlo glicémico entre 10 a 20%, reduzem a pressão arterial, assim como beneficiam os problemas osteoarticulares e os relacionados com as dificuldades respiratórias (Pi-Sunyer *et al.*, 2007; Wing *et al.* 2011).

O tratamento da obesidade pressupõe múltiplos fatores como a mudança dos hábitos alimentares, a prática de exercício físico, bem como terapias farmacológica e cirúrgica (OMS, 2004; Brownell *et al.*, 2010; Wing *et al.*, 2011).

Ao longo dos tempos na terapêutica farmacológica foram utilizados derivados anfetamínicos, fenfluraminas, antidepressivos, simbutramina, rimonabanto e orlistato (Halpern, 2002; Ioannides-Demos *et al.*, 2011).

III – DIABETES MELLITUS TIPO 2

O fígado é o órgão fundamental na regulação da glicemia. No controlo glicémico, a insulina e o glucagon, produzidas pelos ilhéus de Langerhans, são as hormonas chave desse processo (Wright, 2000).

A insulina e o glucagon apresentam ações opostas. A primeira é responsável pela diminuição da concentração de glicose, enquanto o glucagon estimula a sua produção. O mecanismo principal da homeostasia baseia-se então num balanço de ações de utilização (glicólise), formação/catabolismo de reservas (glicogénese/glicogenólise) e formação de novas moléculas de glicose (gliconeogénese) (Wright, 2000).

O termo diabetes mellitus descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou ação da insulina, ou de ambas (Smushkin e Vella, 2010; consultado em <http://www.spd.pt/>).

Segundo a Informação da Direção-Geral da Saúde N° 001/2013, de 19/02/2013 a DM tipo 2 é a forma mais comum, constituindo mais de 90% de todos os casos. Pode manifestar-se em qualquer idade, embora seja mais frequente a partir dos 40 anos.

O aumento da prevalência da Diabetes tipo 2 está associado às rápidas mudanças culturais e sociais, ao envelhecimento da população, à crescente urbanização, às alterações alimentares, à redução da atividade física e a estilos de vida não saudável, bem como a outros padrões comportamentais (Ross, 2004).

A DM tipo 2 é caracterizada por insulinopenia relativa, com maior ou menor grau de insulinoresistência (consultado em <http://www.spd.pt/>).

Estão envolvidos no desenvolvimento da DM tipo 2 dois mecanismos: a disfunção das células- β do pâncreas e a resistência à ação da insulina. A disfunção das células- β conduz à redução da produção de insulina e sucessivamente à redução da capacidade de resposta da insulina à glucose. A resistência à insulina consiste num entrave aos efeitos da ação da mesma na mobilização, metabolismo e armazenamento da glucose (Jain e Saraf, 2010; Martins, 2009).

Dos fatores responsáveis pela diminuição da sensibilidade à insulina o mais significativo é a obesidade. Vários estudos estabelecem a relação entre a presença de gordura visceral – Obesidade Andróide – e a ocorrência e/ou agravamento da insulinoresistência (Kissebah *et al.*, 1982; Kahn *et al.*, 2006; Jensen, 2008).

IV - BENFLUOREX

2.1 - A sua descoberta

Inicialmente descoberta em Berlim em 1887 como 1-metil- 2- feniletilamina, foi a primeira de muitas substâncias químicas a serem produzidas, como as metanfetaminas e a metilenodioximetanfetamina. Possuem uma estrutura e propriedades comuns, sendo referidas coletivamente como anfetaminas. Por mais de um século pensou-se nas anfetaminas como uma invenção humana, sintetizada em 1920. No entanto em 1997 foi encontrada metanfetamina em duas espécies de arbustos de acácia (Heal *et al.*, 2013; Lapoint *et al.*, 2013).

As anfetaminas são potentes estimulantes do sistema nervoso central (SNC). Os seus principais efeitos consistem na perda de sono, taquicardia, midríase e inibição do apetite (Brunton *et al.*, 2011)

Em função das suas propriedades anorexígenas e estimulantes, durante a Segunda Guerra Mundial, mais de 100 milhões de comprimidos foram dados aos soldados em ambos os lados do conflito para mantê-los em estado de alerta, combater a fadiga, reforçar a resistência e elevar a moral. A produção de anfetaminas em série para dar resposta aos pilotos alemães da “Luftwaffe”, originou grandes excedentes que acabaram por provocar uma epidemia anfetamínica no Japão. A droga era cedida a operários fabris japoneses como forma de eliminar a sonolência, o que acabou por provocar um número de 500 000 viciados neste país no pós-guerra (Anglin *et al.*, 2000; Rasmussen, 2008).

Finda a guerra, começaram a ser descobertas as consequências do consumo regular. Iniciam-se as tentativas de restrição, nomeadamente no Japão, enquanto outros países adotaram políticas de tolerância (Rasmussen, 2008).

Estas substâncias tornaram-se bastante populares entre os camionistas e entre o pessoal que trabalhava no negócio dos aprovisionamentos devido às suas propriedades estimulantes (Rasmussen, 2008) .

Nos anos 70 começaram a ser muito procuradas pelas classes trabalhadoras mais jovens, tendo-se perdido um pouco do referido controlo. É nesta altura que surgem os chamados

"speed freaks", indivíduos que ficam vários dias acordados sob o efeito de anfetaminas, mas com aspecto debilitado devido à redução do apetite (Anglin *et al.*, 2000; Rasmussen, 2008).

A observação do efeito anorexígeno aos consumidores destas substâncias conduziu à prescrição das mesmas para processos de emagrecimento (Leibowitz, 1975; Blundell *et al.*, 1976).

Com o passar dos tempos a anfetamina foi caindo em desuso por causar tolerância e dependência entre os pacientes que dela faziam uso. Para além disso a perda de peso era temporária e os doentes não conseguiam manter o peso com a suspensão do tratamento (Lemere, 1966; Edison, 1971; Leith e Barrett, 1976).

Assim foram realizadas modificações na estrutura química da anfetamina que levaram à síntese de uma gama de compostos, com ações e respostas farmacológicas dirigidas para o tratamento da obesidade (Bensadon A. *et al.*, 2011)

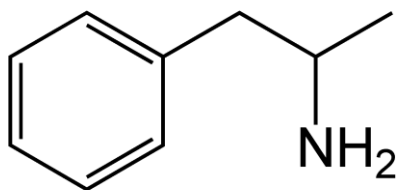


Figura 1 - Estrutura química da anfetamina. Adaptado de Bensadon *et al.*, 2011.

Em 1961, dois investigadores americanos destacaram uma nova molécula anorexígena, com um forte poder inibitório do apetite e com poucos efeitos colaterais ao nível do SNC, designada de norfenfluramina. Esta substância apenas diferia da molécula da anfetamina pela adição de um radical trifluorado (Bensadon A. *et al.*, 2011).

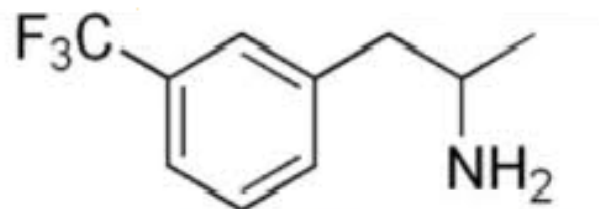


Figura 2 - Estrutura química da norfenfluramina. Adaptado de Bensadon A. *et al.*, 2011

A fenfluramina foi introduzida nos mercados europeu e americano respetivamente nos anos 1963 e 1973. Foi amplamente utilizada como fármaco anorexígeno como prescrição única ou em forma conjugada (Connoly *et al.*, 1997). A partir deste princípio ativo foram formulados outros fármacos com ação supressora do apetite, designados genericamente por derivados da fenfluramina. O benfluorex é um desses compostos.

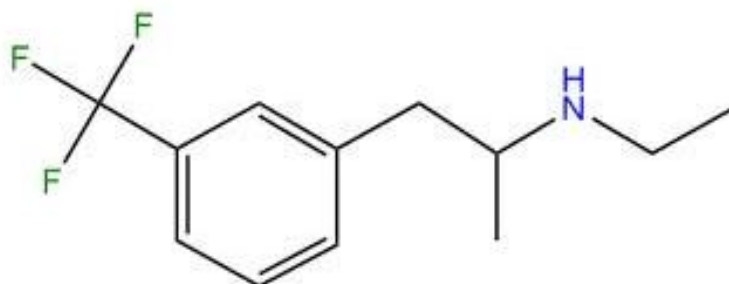


Figura 3 - Estrutura química da fenfluramina. Adaptado de Bensadon A. *et al.*, 2011.

O benfluorex designado pelos códigos S992 ou SE780, ou através da sua fórmula química (metatrifluorometil-fenilbenfluorex) -1- [β- (benziloxi) etil] amino-2-propano foi apresentado como um novo fármaco, tendo as mesmas propriedades da fenfluramina mas dez vezes menos tóxico (Duhault e Malen, 1970; Bensadon *et al.*, 2011; Koenig, 2011)

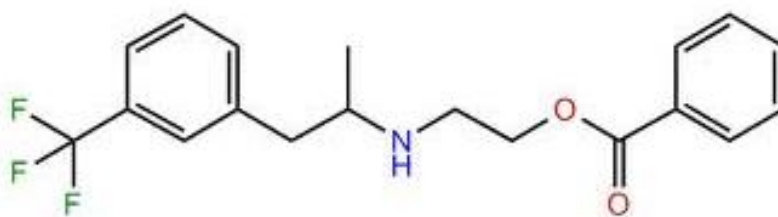


Figura 4 - Estrutura química do benfluorex. Adaptado de Bensadon A. *et al.*, 2011.

A OMS atribuiu a Denominação Comum Internancional (DCI) no seu volume 25, nº 3 de 1971 ao composto SE780 do laboratório Francês Servier de “Benfluorex”. Esta escolha foi atribuída em função da presença de um grupo fluorado no anel benzénico da molécula. O sufixo -orex era destinado à categoria das substâncias anorexígenas (Koenig, 2011).

No que respeita à classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) da OMS, baseada na ação terapêutica principal de cada medicamento, o fármaco benfluorex foi sendo classificado consoante as ações terapêuticas que lhe estavam atribuídas. Primeiramente foi classificado como “hipocolesterolimante e hipotrigliceridimante”, seguindo-se “diversos medicamentos das vias digestivas e metabólicas”, “adjuvante do regime adaptado dos diabéticos com sobrecarga ponderal”, “outros medicamentos para a diabetes” e por último “outros antidiabéticos exceto insulina” (Bensadon A. *et al.*, 2011).

No estudo, “Chronic anorexic and behavioural effects of the fenfluramine derivative SE780 in rats” ficou comprovado o seu grande poder inibitório do apetite, dado que os investigadores abandonaram a experiência decorridos 35 dias, por fraqueza e perda de peso acentuada dos animais (Taylor e Goudie, 1974).

Segundo o estudo “Research Prospects With Benfluorex” este fármaco apresenta efeitos no metabolismo lipídico e dos hidratos de carbono (Ravel e Laudignon, 1996).

O benfluorex foi registado em mais de cinquenta países e comercializado em vinte e oito desses. Foi autorizado em sete Estados Membros da União Europeia: França Portugal, Luxemburgo, Chipre, Espanha, Itália e Grécia e ainda em Marrocos, Vietnam, Malásia, Hong Kong, Singapura, Venezuela e Argentina, tendo como titular de autorização da introdução no mercado os Laboratórios Servier. Comercializado sob diferentes nomes de marca como Mediator, Lipophoral, *Medi axial*, Modulator, Lipascor, encontrava-se disponível em comprimidos de 150mg (Moulin P., 2005).



Figura 5 - Diferentes marcas de medicamentos contendo benfluorex.

2.2 - Propriedades físico-químicas

A afinidade e a atividade de um medicamento dependem da configuração espacial, tridimensional da molécula do princípio ativo. A ligação do mesmo ao recetor requer um arranjo espacial correspondente à configuração do recetor. Uma mudança na fórmula química pode parecer pequena no papel mas, a adição ou mudança de um radical pode alterar significativamente a afinidade e a atividade da substância (Brunton e Chabner, 2011).

A estrutura da β -feniletilamina é crucial para a compreensão das propriedades do benfluorex. Esta é composta por quatro elementos principais, que também estão presentes no fármaco em questão:

- a presença do anel fenílico responsável pelos efeitos a nível do SNC (1)
- o grupo metil em posição α , responsável pela afinidade das anfetaminas à membrana dos neurónios. A deslocação deste grupo para a posição β anula a ação anorexígena (2)
- a distância constante entre o grupo amina e o grupo fenilo (3)
- a metilação progressiva do grupo amina ou da cadeia carbonada que diminui os efeitos a nível do SNC (4) (Bensadon *et al.*, 2011).

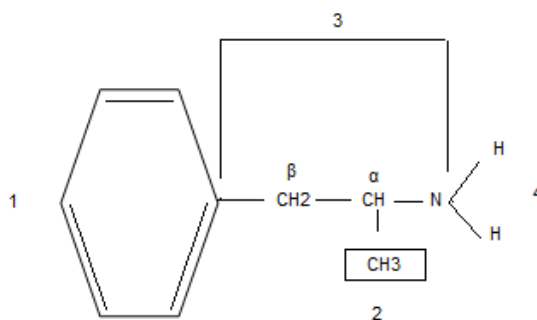


Figura 6 - Estrutura química da feniletilamina. Adaptado de Bensadon A. *et al.*, 2011.

O benfluorex é um composto idêntico à β -feniletilamina, apresentando o anel fenílico (1), o grupo metil em posição α (2), a mesma distância entre o anel e o grupo amina (3). Distingue-se desta através do processo de halogenação sofrido, a adição do grupo CF₃ no anel fenílico e da metilação da cadeia carbonada.

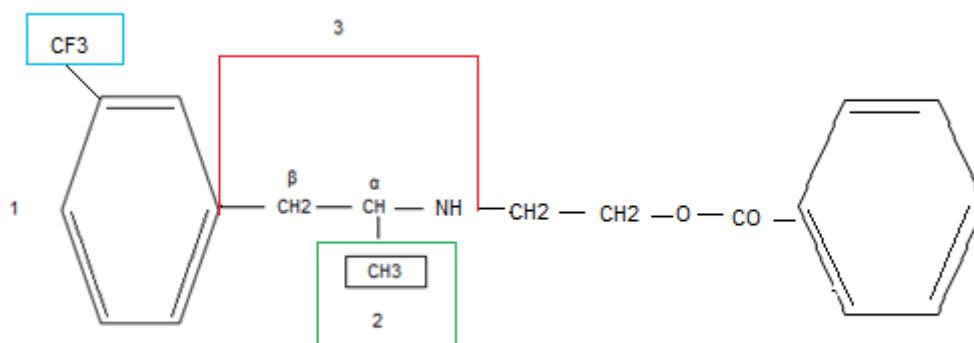


Figura 7 - Estrutura química do benfluorex evidenciando as semelhanças com a β -feniletilamina e as alterações realizadas. Adaptado de Bensadon A. *et al.*, 2011.

2.3 - Mecanismo farmacológico de ação

As anfetaminas correspondem a um grupo de fármacos derivados da β -feniletilamina, que apresentam potente ação simpaticomimética indireta, promovendo a libertação de monoaminas (Lapoint *et al.*, 2013; Utrilla, 2000).

As monoaminas são neurotransmissores simpáticos de onde se destacam as catecolaminas – dopamina (DA), noradrenalina (NA) - e a serotonina (Katzung, 2007).

A β -feniletilamina define-se como o composto base das aminas simpaticomiméticas, consistindo num anel benzénico e uma cadeia lateral etilamina. A sua estrutura permite que sejam feitas substituições no anel aromático, nos carbonos α e β e no grupo amino terminal, originando uma grande diversidade de compostos com atividade simpaticomimética. Estas substituições permitem, ainda, variar a intensidade e a especificidade dos efeitos adrenérgicos destes compostos (Katzung, 2007; Brunton *et al.*, 2011).

As catecolaminas possuem grupos hidroxilo substituídos nas posições 3 e 4 do anel benzénico. Uma vez que possuem na sua estrutura o *o*-dihidroxibenzeno, também conhecido como catecol, as aminas simpaticomiméticas com estas substituições no anel aromático são designadas de catecolaminas (Katzung, 2007; Brunton *et al.*, 2011).

Estão envolvidas na regulação de um grande número de funções fisiológicas, especialmente no que respeita a respostas integradas a um conjunto de situações de

stress, que de outro modo comprometeriam os mecanismos homeostáticos. As catecolaminas são armazenadas em pequenas vesículas que estão presentes em elevada densidade ao nível dos terminais nervosos. Naturalmente, são apenas encontradas no citosol baixas concentrações de catecolaminas livres, onde podem ser metabolizadas por enzimas como, por exemplo, a monoaminoxidase (MAO) (Katzung, 2007; Brunton *et al.*, 2011).

A serotonina (5-HT) é uma importante molécula de sinalização, que está presente em concentrações substanciais nos sistemas nervoso central e periférico, no trato gastrointestinal e no sistema cardiovascular. A 5-HT é capaz de exercer uma grande variedade de efeitos biológicos através da interação com recetores específicos da membrana. Nos seres humanos, o sistema serotoninérgico está implicado em vários processos fisiológicos, tais como ciclos de sono-vigília, termorregulação, controlo da ingestão de alimentos e regulação da pressão arterial. Assim, as drogas que afetam as células 5-HT são utilizadas no tratamento da depressão, ansiedade, obesidade, náuseas e enxaqueca (Katzung, 2007; Brunton *et al.*, 2011).

As anfetaminas atuam ao nível das terminações nervosas promovendo a libertação de catecolaminas no SNC (principalmente a dopamina) e inibindo a captação destes neurotransmissores. Desta forma promovem um aumento do tempo de permanência na fenda sináptica das monoaminas potenciando o seu efeito a nível central (Katzung *et al.*, 2011; Utrilla, 2000).

Em elevadas concentrações possuem a capacidade de atravessar a membrana celular por difusão e chegando ao interior das células, interferem com o transportador vesicular das monoaminas (VMAT) esvaziando o conteúdo das vesículas sinápticas do neurotransmissor (Katzung *et al.*, 2011).

As anfetaminas possuem ainda a capacidade de inibição da MAO, enzima responsável pela degradação das monoaminas, permitindo a permanência destas em atividade por maiores períodos de tempo e em maiores concentrações (Katzung *et al.*, 2011).

O Benfluorex possui um mecanismo de ação similar ao da anfetamina. Este bloqueia os transportadores responsáveis pela recaptção das monoaminas, nomeadamente os transportadores de DA, NE e 5-HT, o que provoca um aumento das monoaminas respetivas na fenda sináptica. Contudo o Benfluorex potencia a ação serotoninérgica por

possuir uma maior afinidade para os recetores da serotonina, mais especificamente para os 5-HT_{2B} (Boudes *et al.*, 2011; Bensadon *et al.*, 2011; Lechat, 2010).

Este atua nos neurónios serotoninérgicos, elevando os níveis séricos de 5-HT ao nível do sistema nervoso central, estimulando a sua libertação e inibindo a sua recaptação. Desta forma parece ocorrer a estimulação do hipotálamo, centro controlador da saciedade, humor, sono, temperatura corporal e que favorece a ativação dos recetores 5-HT_{2B}, produzindo a libertação de 5-HT ao nível da glândula pituitária, que conduz a anorexia (Ioannides-Demos *et al.*, 2011).

2.4 - Efeitos hipolipidémico e hipoglicémico

Brindley (1992) verificou que o benfluorex melhora a sensibilidade à insulina verificando-se efeitos hipoglicemiantes e hipolipidimiantes tanto em seres humanos como em animais. Estes efeitos poderiam ser observados independentemente da perda de peso e da diminuição da ingestão de alimentos. Constatou ainda que o tratamento a longo prazo com este fármaco poderia diminuir as respostas ao stress em termos de libertação de glicocorticoides e da estimulação da lipólise, provavelmente através da sua ação serotoninérgica no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Tal ação seria interessante no tratamento integrado da síndrome obesidade-diabetes-hiperlipidemia (Brindley, 1992).

A ação hipolipidémica está atribuída à diminuição da absorção intestinal dos triglicerídeos e à inibição da ação da lipase pancreática. Este processo conduz à redução da síntese de colesterol e triglicerídeos no fígado e ao aumento da recaptação e utilização da glucose. Este efeito estará relacionado com a natureza anifilílica da estrutura (Brindley, 1992; Orsière *et al.*, 1995).

De acordo com Mazière *et al.* (1991) ensaios em fibroblastos humanos com S-422, metabolito do benfluorex, demonstraram um aumento do catabolismo das LDL em 20% e uma redução da incorporação de ácido oleico nos triglicerídeos de 25% e nos ésteres de colesterol de 35%. Foi igualmente demonstrada a diminuição da atividade da ACAT (acetil-CoenzimaA). Os resultados sugerem que a atividade do metabolito S-422, e, portanto, do benfluorex, poderá evitar o desenvolvimento de placas ateroscleróticas.

Segundo o estudo “Effects of benfluorex on sterol biosynthesis in incubated human blood mononuclear cells” o benfluorex restringe a síntese de esteróis através de uma

atividade inibitória sobre a incorporação de acetato [^{14}C] e de ^{14}C -HMG-CoA redutase em lípidos insaponificáveis. Por outro lado o benfluorex não possui um efeito sobre a incorporação do [^{14}C] mevalonato em lípidos insaponificáveis, sugerindo que a redução da síntese de esteróis se deve à inibição da atividade HMG-CoA redutase (Sommariva *et al.* 1986).

Ravel e Laudignon (1996) ilustraram a ação do benfluorex nos tecidos sensíveis à insulina. Ensaio *in vitro* demonstraram um efeito inibitório na síntese hepática dos ácidos gordos, triglicerídeos e esteróis, através da redução das incorporações de acetato [^{14}C] nos ácidos gordos e de HMG-CoA redutase nos lípidos insaponificáveis em células mononucleares do sangue humano. Foi ainda comprovado a inibição dose-dependente da enzima Acil-CoA em vários sistemas biológicos como hepatócitos de ratos e fibroblastos humanos, sendo que esta inibição foi associada ao aumento da fluidez da membrana do hepatócito. Foi ainda reportada uma inibição da enzima diacilglicerol aciltransferase envolvida no metabolismo lipídico em ensaios realizados em ratos.

Ravel e Laudignon (1996) analisaram ainda a ação do benfluorex no metabolismo dos hidratos de carbono. Ensaio *in vitro* em hepatócitos evidenciaram um aumento da síntese de glicogénio e uma diminuição da glicogenólise, bem como um efeito inibitório na gluconeogénese. Em tecidos periféricos, a exposição a longo prazo de benfluorex traduziu-se num incremento da incorporação da glucose nos lipídios e numa maior oxidação da mesma.

Bianchi *et al.* (1993) na avaliação da sensibilidade à insulina em pacientes diabéticos e obesos com benfluorex, observou um decréscimo dos níveis de glucose tanto em jejum como em situação pós-prandial, bem como um aumento da sua captação. Os dados obtidos permitiram sugerir que o aumento da recaptção da glucose se deve a uma redução da resistência à insulina. Na apreciação lipídica aos mesmos intervenientes assistiu-se a uma redução significativa dos níveis de colesterol ao contrário dos triglicerídeos.

Segundo o estudo “Therapeutic Effect of Benfluorex in Type II Diabetic Patients on Diet Regimen Alone” o benfluorex diminuiu significativamente os níveis de HbA_{1c} , bem como o perfil glicémico pós-prandial. Verificou-se ainda uma ligeira diminuição da glucose no sangue e da insulinemia em jejum, resultados que não diferiram

significativamente dos obtidos com o placebo. Com a realização do teste de tolerância à glicose foi observado uma redução dos níveis séricos desta com o benfluorex, mas sem ocorrer uma diferença com o grupo placebo clara. Foi ainda demonstrado que a ação do fármaco melhora a atuação da insulina, sem que ocorra um efeito direto sobre a secreção da mesma. Foi evidenciado um decréscimo do peso e do IMC nestes indivíduos, sem no entanto se verificarem alterações nos níveis de colesterol total e triglicérides (Velussi *et al.*, 1996).

Kohl *et al.* (2002) clarificou a ação do benfluorex em hepatócitos isolados, afirmando que este possui um efeito direto dose-dependente sobre a PEPCK, a enzima chave da gluconeogénese. Para além disso foi observada uma ação inibitória sobre a carnitina palmitoil transferase 1, enzima responsável pelo transporte de ácidos gordos de cadeia longa no interior da mitocôndria, etapa anterior à β -oxidação. Desta forma conclui-se que a redução da produção hepática da glicose está relacionada com a redução da β -oxidação, privando a via da gluconeogénese e dos seus substratos energéticos.

O primeiro estudo internacional de larga escala de eficácia e segurança do benfluorex como terapia adjuvante em pacientes diabéticos tipo 2 demonstrou uma melhoria do controlo glicémico, com uma redução dos níveis de HbA_{1c}. Este estudo confirma a eficácia do benfluorex na obtenção das metas de controlo glicémico e sugere a possibilidade de utilizar este fármaco como um complemento em terapia particularmente em doentes com uma necessidade médica não atendida, como aqueles para os quais a metformina é não é tolerada ou contraindicada (I.R.I.S., 2005)

2.5 - Farmacocinética

O benfluorex como derivado anfetamínico apresenta uma fraca ligação às proteínas (Utrilla, 2000).

É um fármaco lipossolúvel apresentando uma grande facilidade em difundir-se através das membranas celulares, camadas lipídica e barreiras biológicas como a barreira hematoencefálica (Ravel e Laudignon 1996).

Em vários estudos realizados foi comprovada a sua rápida absorção, sendo que apenas 0,5% foi encontrado em fezes (Bensadon *et al.*, 2011) . O seu pico máximo de concentração em circulação foi atingido uma a quatro horas após administração oral (Ravel e Laudignon, 1996).

O benfluorex é extensivamente metabolizado no fígado. A sua ampla metabolização não permite que o próprio composto seja detetado nos fluidos corporais (Bensadon *et al.*, 2011; Lechat, 2010; Ravel e Laudignon, 1996).

Nos humanos, o benfluorex é totalmente e rapidamente hidrolisado pelas esterases plasmáticas intestinais no seu álcool correspondente – S422. O metabolito primário é transformado em dois metabolitos secundários: S1475 e dl-norfenfluramina – S585 – que é um metabolito ativo da fenfluramina. Este último é desaminado e hidroxilado, formando a trifluorometil-cetona. Por sua vez este é convertido em ácido m-trifluorometil benzoico, que conjugado com a glicina forma o ácido m-trifluorometil hipúrico, eliminado na urina (Humbert *et al.*, 2011).

O metabolito S422 foi considerado ativo após estudos *in vitro*. No entanto após a análise das concentrações plasmáticas obtidas na administração das doses terapêutica de 450mg de benfluorex (150 mg – 3X/dia), este não foi encontrado. O tempo de semivida deste é de quatro horas, mais curto que o da norfenfluramina que é de vinte. O metabolito S1475 é igualmente inativo (Humbert *et al.*, 2011; Lechat, 2010).

Após administração de dexfenfluramina (30 mg/dia), fenfluramina (60 mg/dia) ou benfluorex (450 mg/dia), as doses terapêuticas preconizadas, os níveis de concentração plasmáticos de d-norfenfluramina são similares de 50 ng/mL, ou seja o necessário para obter um efeito anorexígeno comparável (Bensadon *et al.*, 2011).

A sua excreção ocorre principalmente pela via renal. Nas primeiras 24 horas, 90% da dose administrada é eliminada pela urina sob a forma de metabolitos. A sua eliminação é dependente do pH urinário. Como o benfluorex possui um caráter básico, a sua excreção está potenciada numa urina acidificada (Utrilla, 2000).

A percentagem de norfenfluramina detetada na urina é de apenas 2%. No entanto esta não pode ser correspondida à quantidade real de metabolito que é produzido no organismo. Isto porque a norfenfluramina é metabolizada em trifluorometilcetona, que é posteriormente convertida noutros compostos.

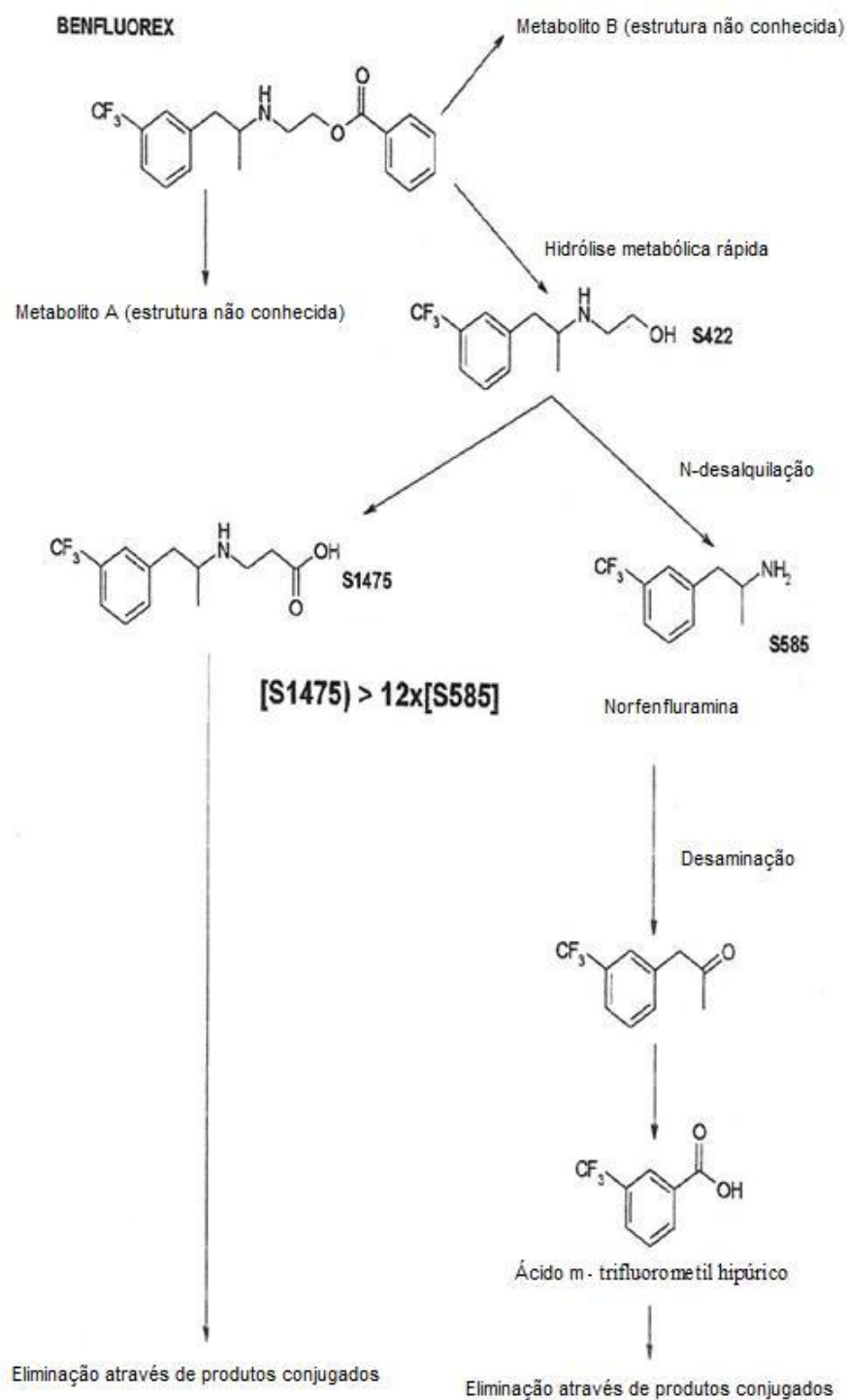


Figura 8 - Metabolitos do benfluorex. Adaptado de Lechat, 2010.

V – OS FUNDAMENTOS DA RETIRADA DO MERCADO

As complicações pulmonares e valvulares cardíacas observadas nos tratamentos a longo prazo por derivados fenfluramínicos, ocorrem devido à estimulação dos recetores 5-HT_{1B} para a artéria pulmonar, e 5-HT_{2B} para válvulas cardíacas, com a inibição da recaptação da serotonina, que também cumpre um papel no desenvolvimento da hipertensão arterial pulmonar (Rothman *et al.*, 2000; Price *et al.*, 2012).

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma síndrome caracterizada pelo aumento progressivo da resistência vascular pulmonar que origina sobrecarga e falência do ventrículo direito. A pressão média da artéria pulmonar em repouso é de 14±3 mmHg. A hipertensão pulmonar ocorre quando a pressão arterial média ultrapassa 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg durante o exercício moderado (Drake *et al.*, 2013).

À medida que a HAP se desenvolve, o fluxo sanguíneo através das artérias pulmonares é restringido e o lado direito do coração é colocado sob pressão crescente para bombear o sangue através dos pulmões. Esta situação conduz á maioria dos sintomas da HAP: dispneia, aperto torácico, capacidade de exercício limitada e fadiga (Voelkel, 2011; Humbert *et al.*, 2012; Peacock *et al.*, 2011).

A HAP é explicada por uma interação complexa e específica com as ações da serotonina no tecido arterial pulmonar (Montani *et al.*, 2013).

Nos pulmões pela ação da triptofano hidroxilase ocorre a síntese de serotonina nas células do endotélio pulmonar a partir do triptofano. A serotonina formada irá estimular o recetor das células serotoninérgicas musculares lisas da artéria pulmonar e causar por um lado a vasoconstrição da artéria e arteríolas pulmonares e por outro lado a hipertrofia e proliferação das células musculares lisas das mesmas, conduzindo a um aumento da resistência arterial do território pulmonar e, por conseguinte, a uma HAP resultante da estimulação crónica de serotonina (Deitel, 1997; Savale *et al.*, 2011; Montani *et al.*, 2013).

Os derivados fenfluramínicos ao inibirem o transporte transmembranar da serotonina, por competição dos substratos ao nível do transportador, conduzem a um aumento da concentração de serotonina face aos recetores 5-HT_{1B} das células musculares lisas (Bensadon *et al.*, 2011).

As fenfluraminas assim como os seus metabolitos, em particular a d-norfenfluramina também estimulam diretamente os recetores serotoninérgico do tipo 5-HT_{1B} (Lechat, 2010; Bensadon *et al.*, 2011).

Vários casos de HAP foram registrados antes de 1999 e ocorreram em pacientes que consumiram benfluorex. Estes doentes, no entanto, tinham sido expostos anteriormente a outros anorexígenos. Em 1999, o Serviço de Pneumologia do Hospital Antoine Béchère apresentou o primeiro caso de hipertensão pulmonar pré-capilar grave associada ao uso de benfluorex, sem qualquer exposição anterior a outro fármaco anorexígeno ou outro fator de risco (Bensadon *et al.*, 2011; Lechat, 2010).

Em 2009, no estudo “Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex” foram reportados cinco casos de HAP severa, sugerindo a possibilidade de efeitos adversos cardiovasculares associados ao uso do benfluorex. Os pacientes em causa eram todas mulheres com uma idade média de 55 anos que apresentavam múltiplas doenças como diabetes, hipertensão arterial, obesidade e dislipidemias no seu historial clínico. A importância deste estudo de caso relaciona-se com a capacidade de ter sido o primeiro a formular a hipótese da relação entre a toma de um fármaco, com efeitos hipoglicemiantes e hipolipidémicos, com o aparecimento de efeitos adversos cardiovasculares (Boutet *et al.*, 2009).

Outros dados científicos sobre o efeito do benfluorex na HAP estão publicados no estudo “Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure”, onde foram relatados oitenta e cinco casos de HAP, desde junho de 1999 a março de 2011. A duração média da exposição ao fármaco foi de 30 meses. A média do tempo decorrido entre o início da toma do benfluorex e do diagnóstico da hipertensão pulmonar foi de oito anos e meio. Cerca de 24% dos doentes foram expostos previamente também à fenfluramina ou dexfenfluramina. Este estudo evidenciou o aumento do diagnóstico das situações de HAP depois de 2006/2007 como resultado da exposição prolongada ao fármaco (Savale *et al.*, 2012).

Além das funções celulares reguladoras, como por exemplo a contração-relaxamento do músculo liso, as principais consequências da transdução pelos recetores 5-HT_{2B} são as respostas mitóticas e anti-apoptóticas, que têm um papel essencial particularmente no coração (Bensadon *et al.*, 2011).

A fenfluramina e d-norfenfluramina têm uma forte afinidade para recetores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}: são agonistas parciais dos 5-HT_{2A} e agonistas totais para o 5-HT_{2C}. A d-norfenfluramina tem uma maior afinidade para os recetores 5-HT_{2B} que para os 5-HT_{1B} (Bensadon *et al.*, 2011).

As interações das substâncias farmacológicas em causa com os recetores serotoninérgicos, são ainda mais complicadas pelo facto das propriedades agonistas parciais das substâncias em questão, poderem vir a reduzir as ações dos agonistas totais que estão presentes em certos metabólitos como a norfenfluramina nos recetores 5-HT_{1B} e especialmente nos 5-HT_{2B} (Lechat, 2010).

A válvula mitral ou bicúspide e a válvula tricúspide compõem-se de um conjunto de estruturas que incluem um anel fibroso, dois ou três folhetos, dois ou três músculos papilares e dois ou três conjuntos de cordas tendinosas respetivamente (Drake *et al.*, 2013).

As válvulas aórtica e pulmonar são constituídas por um dispositivo valvular composto por um anel fibroso, de menor dimensão que o referido anteriormente e, cujas fibras de colagénio estão dispostas em forma de arco convexo aos quais se fixam os três folhetos. O bordo livre de cada folheto tem um pequeno engrossamento central de tecido fibroso, chamado de nódulo (Drake *et al.*, 2013).

Vários estudos apontam a estimulação dos recetores 5-HT_{2B} presentes nas válvulas mitral e aórtica, como responsável pela indução da doença valvular cardíaca em seres humanos, através da estimulação do desenvolvimento de fibroblastos no tecido valvular (Drake *et al.*, 2013).

Esta estimulação induz a produção e acumulação de proteínas colagénicas, que promovem a infiltração fibrosa das válvulas e das cordas tendinosas (Tuppin *et al.*, 2010; Noize *et al.*, 2006; Rothman *et al.*, 2000).

O mau funcionamento das válvulas cardíacas pode manifestar-se através de insuficiência ou de estenose valvular. A insuficiência valvular permite a regurgitação do sangue no sentido oposto ao seu fluxo normal. A estenose traduz-se numa obstrução ao fluxo sanguíneo normal entre as câmaras ou entre as vias de saída ventriculares (Drake *et al.*, 2013).

As lesões valvulares observadas traduzem-se no espessamento da aórtica e no caso das válvulas mitral ou tricúspide num espessamento dos folhetos e das cordas, associado à retração do aparelho valvular causando regurgitação da válvula afetada (Boudes *et al.*, 2011; Derumeaux *et al.*, 2012).

Na generalidade os achados ecocardiográficos traduzem-se em válvulas geralmente engrossadas, com diminuição da flexibilidade dos folhetos e fecho deficiente. A nível mitral, destaca-se a fixação do folheto posterior e encurtamento das cordas tendinosas (Derumeaux *et al.*, 2012; Tuppin *et al.*, 2010).

Macroscopicamente as válvulas apresentam uma cor branco brilhante, com folhetos rígidos e cordas encurtadas com retraimento dos bordos (Boutet *et al.*, 2009; Boudes *et al.*, 2011).

Da análise anatomopatológica destacam-se as lesões fibroproliferativas sem evidências de calcificações ou infiltrados inflamatórios (Boutet *et al.*, 2009; Boudes *et al.*, 2011).

Estas lesões são semelhantes às observadas em doentes com tumores carcinóides, secretores de grandes quantidades de serotonina, ou em pacientes sujeitos a tratamento crónico com os derivados da cravagem do centeio, cujo metabolito é o mais potente agonista conhecido dos recetores 5-HT_{2B} (Boudes *et al.*, 2011; Tribouilloy *et al.*, 2010).

No entanto, as lesões valvulares resultantes na presença de tumor carcinóide afetam preferencialmente a tricúspide, isto porque a maior parte da serotonina em circulação venosa, é metabolizada durante a sua passagem na circulação pulmonar, após recaptção pelo transportador de células endoteliais pulmonares (Boudes *et al.*, 2011; Tribouilloy *et al.*, 2010).

De acordo com a publicação de Hopkins e Polukoff (2003), o risco de ocorrência de insuficiência aórtica com derivados fenfluramínicos é multiplicado por um fator 19, enquanto que a insuficiência mitral por um fator de 6. Outro estudo afirma que o risco de lesão valvular aumenta quando o tratamento é superior a três meses (Sachdev *et al.*, 2002).

Num estudo realizado em 5.743 pacientes tratados com derivados fenfluramínicos, a prevalência de regurgitação aórtica foi de 19,6% e 11,8% para a válvula mitral. A duração do tratamento foi considerada como um fator contributivo. A HAP foi

encontrada frequentemente associada à insuficiência mitral, mas não com regurgitação aórtica. Com um seguimento 30 meses foi possível observar-se que a regurgitação aórtica piorou em 15% dos casos, em 63% mantiveram-se estáveis e melhorou em 21% dos casos. A cirurgia valvular foi realizada em 38 pacientes, em que 25 dos casos apresentavam lesões altamente sugestivas do tipo agonista induzida por drogas serotoninérgicas (Dahl *et al.*, 2008).

Frachon *et al.* (2010) conduziram um estudo caso-controle retrospectivo onde classificaram os pacientes em dois grupos: com e sem causa identificável de regurgitação mitral. A amostra final continha oitenta e um pacientes, em que, vinte e sete destes apresentavam regurgitação mitral inexplicável. Foi evidenciada a associação à exposição do benfluorex com o aparecimento de doença valvular sem causa conhecida, sendo que esta era independente da diabetes, índice de massa corporal e o uso de outros derivados fenfluramínicos.

Numa análise de coorte retrospectiva de um milhão de pacientes diabéticos, 4% tratados com benfluorex, relataram uma relação dose-efeito, com um risco relativo de hospitalização de 2,9. Pacientes com doses cumulativas baixas foram menos propensos a serem hospitalizados por insuficiência valvular. A maior exposição ao benfluorex foi encontrada no sexo feminino com idades compreendidas entre os 45-49 anos (6,5%). A exposição ao benfluorex traduz-se no aumento de três vezes do risco de insuficiência cardíaca valvular e particularmente insuficiência mitral, e um aumento de quatro vezes no desenvolvimento de insuficiência aórtica e posterior ocorrência de cirurgia de substituição valvular (Tuppin *et al.*, 2010)

Num estudo retrospectivo foram estudados quarenta e sete doentes com diagnóstico final de doença valvular restritiva (DVR) inexplicável. Estes foram questionados sobre o tempo de utilização do benfluorex e sobre a utilização anterior de outras drogas supressoras do apetite. Foi demonstrado que a frequência de exposição ao benfluorex é muito elevada em pacientes com regurgitação valvular restritiva esquerda. Este estudo permitiu ainda observar uma percentagem de 40% de comprometimento mitral ou aórtico isolado e de 60% com comprometimento das duas válvulas. Os principais achados ecocardiográficos mostram espessamento e retração dos folhetos, resultando regurgitação (Boudes *et al.*, 2011).

Num outro estudo de caso retrospectivo foram estudados quarenta pacientes que sofriam de doença valvular restritiva inexplicável, com uma exposição anterior ao benfluorex. Os pacientes eram na sua maioria mulheres (87,5%) com uma idade média de 57 anos e com um elevado índice de massa corporal, sendo que 37,5% destas apresentavam sintomas severos de falência cardíaca. O benfluorex foi tomado numa dose média diária de 415 ± 131 mg, com uma duração total de terapia de 72 ± 53 meses. A dose cumulativa resultante foi de 910 ± 675 g. Os ecocardiogramas realizados mostram espessamento e retração dos folhetos e do aparelho sub-valvular. Regurgitações aórtica e mitral resultantes da rigidez apresentada pelos folhetos foram os achados mais frequentes e apresentavam um grau elevado de severidade em 72,5% dos pacientes. 77,5% dos doentes apresentavam comprometimento valvular em mais de uma válvula. A hipertensão arterial pulmonar foi identificada em 50% dos casos (Le Ven *et al.*, 2011).

Derumeaux *et al.* (2012) realizaram o maior estudo caso-controlo prospetivo, que suporta a relação causal entre o desenvolvimento de anomalia valvulares cardíacas e a toma de benfluorex. As regurgitações visíveis através de ecocardiogramas mostram que estas são maioritariamente grau I e estão localizadas principalmente ao nível da válvula aórtica. Foi possível confirmar que as alterações valvulares observadas não estão associadas a quaisquer sintomas clínicos ou eventos adversos. Este estudo afirma que a doença valvular cardíaca induzida por fármacos como o benfluorex é caracterizada pela presença de conjuntos difusos de placas brancas grossas, compostas de miofibroblastos. O ecocardiograma geralmente mostra espessamento de ambos os folhetos da válvula e do aparelho subvalvular. Na válvula mitral observa-se o espessamento e encurtamento das cordas tendinosas, o espessamento do folheto posterior, causando regurgitação.

Os dados compilados pelo departamento de farmacovigilância francês, no segundo inquérito realizado em 2009, foram baseados nos resultados preliminares do estudo retrospectivo de caso-controlo de Brest, do ensaio REGULATE (Randomised, double-blind study with comparison of bEnfluorex versus pioGlitazone in combination with sULfonylurea administred orAlly for the Treatment of type 2 diabEtes), dos dados do Fundo de Seguros Nacional francês e da publicação “Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex” que demonstraram o risco grave de valvulopatias cardíacas morfológicas e funcionais e de hipertensão pulmonar associado à utilização do benfluorex (Bensadon *et al.*, 2011; EHESP, 2012).

A apreciação do aparecimento destas morbidades valvulares teve em atenção o tempo de exposição ao fármaco. Constataram que as alterações podiam ser observadas após uma média de 328 dias. Dados de utilização do medicamento referiam uma exposição média de três anos. Logo o risco de agravamento das anomalias referidas, não pode ser excluído (Bensadon *et al.*, 2011; EHESP, 2012). .

Em função destes dados o CHMP conclui que os medicamentos que contêm benfluorex são nocivos em condições normais de utilização e que o perfil de benefício/risco do benfluorex não é considerado favorável (Bensadon *et al.*, 2011; EHESP, 2012).

Assim foram revogadas as AIM para os medicamentos Mediator, Liphophoral bem como os genéricos existentes em novembro de 2009, sendo que Portugal acompanhou esta decisão (EHESP, 2012).

CONCLUSÃO

O tema central desenvolvido foca-se no benfluorex, substância farmacológica que foi utilizada durante três décadas. O seu percurso foi interrompido em função da associação do seu uso com o aparecimento de doenças, até então não referenciadas.

A temática relacionada com o acompanhamento regular através da farmacovigilância dos medicamentos para uso humano é importante, atual e contribui para os ganhos em saúde, primariamente individuais e consequentemente à sociedade.

Uma cultura de promoção de notificação de RAM por todos os intervenientes fomenta a vigilância dos medicamentos, de forma a garantir a segurança dos mesmos e consequentemente dos doentes.

O principal efeito anorexígeno do benfluorex ocorre através de mecanismos serotoninérgicos centrais: inibição da recaptção de 5-HT pelas terminações nervosas e estimulação da sua produção (Boudes *et al.*, 2011; Derumeaux *et al.*, 2012; Boutet *et al.*, 2009; Tuppin *et al.*, 2010; Frachon *et al.*, 2010). Possui ainda efeitos periféricos no metabolismo lipídico e dos hidratos de carbono (Ravel e Laudignon, 1996; Kohl *et al.*, 2002; Velussi *et al.*, 1996; Moulin *et al.*, 2009).

A grande parte dos efeitos do benfluorex é proveniente da atividade dos seus metabolitos, em especial da d-norfenfluramina (Master *et al.*, 2011; Lechat, 2010; Humbert *et al.*, 2011).

As complicações pulmonares e valvulares cardíacas observadas durante o tratamento a longo prazo com o benfluorex provêm da estimulação dos recetores 5-HT_{1B} da artéria pulmonar e 5-HT_{2B} para as válvulas cardíacas, ou seja refletem os efeitos serotoninérgicos dos agentes anorexígenos (Boudes *et al.*, 2011; Boutet *et al.*, 2009; Derumeaux *et al.*, 2012; Lechat, 2010; Bensadon *et al.*, 2011; Tuppin *et al.*, 2010; Tribouilloy *et al.*, 2010).

A associação entre a toma do fármaco e a exposição prolongada está corroborado com o aparecimento de lesões valvulares e hipertensão pulmonar de gravidade (Derumeaux *et al.*, 2012; Boudes *et al.*, 2011; Boutet *et al.*, 2009; Frachon *et al.*, 2010; Le Ven *et al.*, 2011).

O número de hospitalizações e de mortes associados a esta problemática ainda não é linear. Estima-se que possam ter ocorrido entre quinhentos a mil e trezentos falecimentos, sem incluir as associadas a hipertensão pulmonar primária (Fournier e Zureik, 2012; Weill *et al.*, 2010).

Ao longo de todo este processo pode afirmar-se que o Sistema de Farmacovigilância de alguns países europeus não considerou atempadamente os dados reportados de reações adversas.

BIBLIOGRAFIA

Anglin, M.D. *et al.*, (2000). History of the Methamphetamine Problem. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(2), pp.137–141.

O valor do medicamento [Em linha]. Disponível em «www.apifarma.pt». [Consultado em 13/07/2013].

Estudos Clínicos [Em linha]. Disponível em «www.pfizer.pt». [Consultado em 13/07/2013].

Aronson, J.K. e Ferner, R.E., (2003). Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. In: *BMJ: British Medical Journal*, 327(7425), p.1222.

Bensadon, A.C., Marie, E. e Morelle, A., (2011). Enquête sur le Mediator®. *Rapport définitif*. [Em linha]. Disponível em «<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000028/0000.pdf>». [Consultado em 11/07/2013].

Bianchi, R. *et al.*, (1993). Effects of benfluorex on insulin resistance and lipid metabolism in obese type II diabetic patients. *Diabetes care*, 16(4), pp.557–559.

Blundell, J.E., Latham, C.J. e Leshem, M.B., (1976). Differences between the anorexic actions of amphetamine and fenfluramine - possible effects on hunger and satiety. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 28(6), pp.471–477.

Boudes, A. *et al.*, (2011). Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: high prevalence in patients with unexplained restrictive valvular heart disease. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 12(9), pp.688–95.

Boutet, K. *et al.*, (2009). Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *The European respiratory journal*, 33(3), pp.684–8.

Brindley, D.N., (1992). Mode of action of benfluorex. Recent data. In: *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 21(28), pp.1330–1335.

Brownell, K.D. *et al.*, 2010. Personal responsibility and obesity: a constructive approach to a controversial issue. *Health Affairs*, 29(3), pp.379–387.

Brunton, L., Chabner, B. e Knollmann, B., (2011). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman* [Em linha]. Disponível em: «<http://books.google.pt/books?id=qsx4cIAwwtcC>». [Consultado em 05/08/2013].

Coêlho, H.L., (1998). Farmacovigilância: um instrumento necessário Pharmacovigilance: a necessary tool. *In: Cad. Saúde Pública*, 14(4), pp.871–875.

Connoly, H. *et al.*, (1997). VALVULAR HEART DISEASE ASSOCIATED WITH FENFLURAMINE-PHENTERMINE. *The New England Journal of Medicine*, pp.581–588.

Corrêa-Nunes, A.M., 1998. The pharmacovigilance system in Portugal (establishment and development). *In: Cad. Saúde Pública*, 14(4), pp.725–733.

Dahl, C.F. *et al.*, (2008). Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals. *BMC medicine*, 6(1), p.34.

Deitel, M., (1997). Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension? *Obesity surgery*, 7(1), pp.3–4.

Derumeaux, G. *et al.*, (2012). Echocardiographic evidence for valvular toxicity of benfluorex: a double-blind randomised trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *PloS one*, 7(6), p.e38273.

Dias, J.P.S., 2005. *Homens e medicamentos Uma introdução à História da Farmácia, da Farmacologia e da Terapêutica*. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ff.ul.pt/~jpsdias/docs/Homens-e-medicamentos-partel.pdf>». [Consultado em 02/05/2013].

Drake, R., Vogl, A.W. e Mitchell, A.W.M., (2013). *Gray Anatomia Básica* [Em linha]. Disponível em: «<http://books.google.pt/books?id=Q0uIyYp7VcIC>». [Consultado em 07/07/2013].

Duhault, J. e Malen, C., (1970). Effect of a fenfluramine derivative (S 992) on lipid and sugar metabolism. *In: International symposium on amphetamines and related compounds.*

Edison, G.R., (1971). Amphetamines: a dangerous illusion. *In: Annals of Internal Medicine*, 74(4), pp.605–610.

Edwards, I.R. e Aronson, J.K., (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, 356(9237), pp.1255–1259.

EHESP, (2012). *L'affaire Mediator et la sécurité des médicaments Dossier Documentaire*. [Em linha]. Disponível em: «http://documentation.ehesp.fr/wp-content/uploads/2012/10/DO_AffaireMediator_20121008.pdf». [Consultado em 02/07/2013].

Filipe, H.M., (2012). *A importância dos Ensaio Clínicos para a I & D do medicamento*. [Em linha]. Disponível em: «http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/EVENTOS/EVENTOS_DOCUMENTOS/Helder%20Mota%20Filipe.pdf». [Consultado em 10/08/2013].

Fournier, A. e Zureik, M., (2012). *Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of ben fl uorex in France*, Paris. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22318872>». [Consultado em 2/05/2013].

Frachon, I. *et al.*, (2010). Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PloS one*, 5(4), p.e10128.

Gomes, M. e Reis, A., (2001). Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. *In: Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Editora Atheneu, pp. 85–108.

Gomes, S., (2001). Notificação de reacções adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 19(2).

Halpern, A., (2002). Tratamento Farmacológico da Obesidade. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica*, 46, pp.497–513.

Heal, D.J. *et al.*, (2013). Amphetamine, past and present - a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology*, 27(6), pp.479–496.

Herdeiro, M. *et al.*, (2012). *O Sistema Português de Farmacovigilância*. [Em linha]. Disponível em: «actamedicaportuguesa.com». [Consultado em 2/07/2013].

Hopkins, P.N. e Polukoff, G.I., (2003). Risk of valvular heart disease associated with use of fenfluramine. *BMC cardiovascular disorders*, 3(1), p.5.

Humbert, M *et al.*, (2011). *BENFLUOREX (MEDIATOR ®) et HYPERTENSION PULMONAIRE*. [Em linha]. Disponível em: «http://www.syndicardio.com/IMG/pdf/rapport_mediator_et_HTP.2011.08.30.pdf». Consultado em 20/06/2013].

Humbert, M., Souza, R. e Simonneau, G., (2012). *Pulmonary Vascular Disorders*. [Em linha]. Disponível em: « <http://books.google.pt/books?id=RIY6hDOBQx4C>». Consultado em 28/05/2013].

I.R.I.S., 2005. Clinical Study Protocol. Lyon, Institute de Recherches Internationales Servier.

Ioannides-Demos, L.L., Piccenna, L. e McNeil, J.J., (2011). Pharmacotherapies for Obesity: Past, Current, and Future Therapies. *Journal of Obesity*.

Isabel Pereira, (2010). *Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular*. [Em linha]. Disponível em: «<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/14666/1/S%C3%ADndrome%20metab%C3%B3lica%20e%20risco%20cardiovascular.pdf>». Consultado em 08/07/2013].

Jensen, M.D., (2008). Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11 Supplement 1), pp.s57–s63.

Juonala, M. *et al.*, (2011). Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *New England Journal of Medicine*, 365(20), pp.1876–1885.

Kahn, S.E., Hull, R.L. e Utzschneider, K.M., (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), pp.840–846.

Kalra, S.P. *et al.*, (1999). Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine reviews*, 20(1), pp.68–99.

Karlberg, J., (2010). *Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética* [Em linha]. Disponível em: «http://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_portugese.pdf». Consultado em 10/08/2013].

Katzung, B.G., (2007). *Farmacologia Básica e Clínica* [Em linha]. Disponível em: «<http://books.google.pt/books?id=LfgGCXPjDOAC>». Consultado em 12/06/2013].

Kissebah, A.H. *et al.*, (1982). Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 54(2), pp.254–260.

Koenig, (2011). *FACTEURS ASSOCIES A UNE FUITE AORTIQUE ET/OU MITRALE DE GRADE SUPERIEUR OU EGAL A 1 CHEZ LES PATIENTS EXPOSES AU BENFÇUOREX.* Em linha]. Disponível em: «http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8b5e3fbd9ffe235341bb2eeff658ac61.pdf ». Consultado em 09/05/2013].

Kohl, C. *et al.*, (2002). Effects of benfluorex on fatty acid and glucose metabolism in isolated rat hepatocytes from metabolic fluxes to gene expression. *Diabetes*, 51(8), pp.2363–2368.

Lapoint, J., Dargan, P.I. e Hoffman, R.S., (2013). *Synthetic Amphetamine Derivatives*, Elsevier Inc.

Laroche, M. *et al.*, (2007). Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *British journal of clinical pharmacology*, 63(2), pp.177–186.

Lavie, C.J., Milani, R. V e Ventura, H.O., (2009). Obesity and Cardiovascular Disease Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(21), pp.1925–1932.

Lechat, (2010). *Propriétés Pharmacologiques du benfluorex*. **Em linha]. Disponível em:**

«http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/928ba5e27b5568d890aef03fac98855b.pdf». **Consultado em** 09/05/2013].

Leibowitz, S.F., (1975). Catecholaminergic mechanisms of the lateral hypothalamus: their role in the mediation of amphetamine anorexia. *Brain research*, 98(3), pp.529–545.

Leith, N.J. e Barrett, R.J., (1976). Amphetamine and the reward system: evidence for tolerance and post-drug depression. *Psychopharmacologia*, 46(1), pp.19–25.

Lemere, F., (1966). The danger of amphetamine dependency. *American Journal of Psychiatry*, 123(5), pp.569–572.

Lieberman, M. & Ricer, R.E., (2009). Obesity. *In: Lippincott's Illustrated Q&A Review of Biochemistry*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 347– 356.

Lima, C., (2005). Ensaio clínico: vulnerabilidade e relativismo ético. *Acta Médica Portuguesa*, 18(3), pp.221–226.

Liu, Z., (2009). Obesity and Metabolic Syndrome. *North American Journal of Medicine and Science Jul*, 2(3), p.89.

Lopaschuk, G.D., Ussher, J.R. e Jaswal, J.S., (2010). Targeting intermediary metabolism in the hypothalamus as a mechanism to regulate appetite. *Pharmacological Reviews*, 62(2), pp.237–264.

Martínez, F.L.M., (2011). Obesidad y distribución regional de la grasa: viejos temas con nuevas reflexiones. *CorSalud*, 3(1), pp.1–3.

Mazière, J.C. *et al.*, (1991). The liver metabolite S-422 of the hypolipidaemic drug benfluorex decreases cholesterol esterification in fibroblasts and monocyte-like cells. *European journal of clinical pharmacology*, 41(4), pp.339–344.

Montani, D. *et al.*, (2013). Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 22(129), pp.244–50.

Moulin, P. *et al.*, (2009). Efficacy of benfluorex in combination with sulfonylurea in type 2 diabetic patients: an 18 to 34-week, open-label, extension period. *Diabetes & metabolism*, 35(1), pp.64–70.

Noize, P. *et al.*, (2006). Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. *Fundamental & clinical pharmacology*, 20(6), pp.577–578.

OMS, (2004). *Obesidade: Prevenindo e controlando a epidemia global*. OMS

Orsière, T.G. *et al.*, (1995). Effects of benfluorex metabolites on membrane fluidity and insulin-related processes. *European journal of pharmacology*, 291(3), pp.237–43.

Peacock, A.J., Naeije, R. e Rubin, L.J., (2011). *Pulmonary Circulation*. **Em linha**]. **Disponível em:** « <http://books.google.pt/books?id=1KnrvFPxD1gC>». **Consultado em** 10/06/2013].

Pernas, S., (2009). Farmacovigilância: As atitudes dos enfermeiros Pernas perante a notificação. **Em linha**]. **Disponível em:** «<http://ria.ua.pt/bitstream/10773/8845/1/250370.pdf>». **Consultado em** 26/08/2013].

Pi-Sunyer, X. *et al.*, (2007). Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes care*, 30(6), pp.1374–1383.

Price, L. *et al.*, (2012). Drug- and Toxin- Induced Pulmonary Arterial Hypertension. In *Pulmonary Vascular Disorders*. pp. 76–78.

Rademaker, M., (2001). Do women have more adverse drug reactions? *American journal of clinical dermatology*, 2(6), pp.349–351.

Rasmussen, N., (2008). America's first amphetamine epidemic 1929-1971: a quantitative and qualitative retrospective with implications for the present. *American journal of public health*, 98(6), pp.974–85.

Ravel, D. e Laudignon, N., (1996). Research prospects with benfluorex. *Journal of Diabetes and its Complications*, 10(5), pp.246–254.

Roca, A.J., (2003). *Historia de los medicamentos*, Academia Nacional de Medicina. **Em linha]. Disponível em:** [«http://books.google.pt/books?id=2JVxnESKHpEC.»](http://books.google.pt/books?id=2JVxnESKHpEC.). **Consultado em 25/07/2013].**

Rocha, E., (2013). Síndrome metabólica : a sua existência e utilidade do diagnóstico na prática clínica, 31(10), pp.2012–2014.

Rothman, R.B. *et al.*, (2000). Evidence for Possible Involvement of 5-HT_{2B} Receptors in the Cardiac Valvulopathy Associated With Fenfluramine and Other Serotonergic Medications. *Circulation*, 102(23), pp.2836–2841.

Routledge, P.A., O'Mahony, M.S. e Woodhouse, K.W., (2004). Adverse drug reactions in elderly patients. *British journal of clinical pharmacology*, 57(2), pp.121–126.

Sachdev, M. *et al.*, (2002). Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. *American heart journal*, 144(6), pp.1065–1073.

Santos, A.L., (2004). A Importância da Ética na Investigação. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 23(4), pp.627–644.

Sérgio, A. *et al.*, (2005). *Programa Nacional de Combate à Obesidade*. **Em linha]. Disponível em:** [«http://static.publico.pt/docs/pesoemedia/Programa_Nacional_De_Combate_Obesidad_e_2005.pdf»](http://static.publico.pt/docs/pesoemedia/Programa_Nacional_De_Combate_Obesidad_e_2005.pdf). **Consultado em 11/06/2013].**

Sommariva, D. *et al.*, (1986). Effects of benfluorex on sterol biosynthesis in incubated human blood mononuclear cells. *Drugs under experimental and clinical research*, 12(11), p.923.

Swinburn, B.A. *et al.*, (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*, 378(9793), pp.804–814.

Taylor, M. e Goudie, A.J., (1974). Chronic anorexic and behavioural effects of the fenfluramine derivative SE 780 in rats. *Psychopharmacologia*, 35(1), pp.13–17.

Tribouilloy, C. *et al.*, (2010). Restrictive organic mitral regurgitation associated with benfluorex therapy. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 11(7), pp.614–21.

Tuppin, P. *et al.*, (2010). Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, pp.1256–1262.

Utrilla, (2000). Aspectos farmacológicos de las anfetaminas Pharmacological Aspect of Amphetamines. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, pp.67–77.

Vaz, I., (2010). *Sistema Nacional de Farmacovigilância Notificação Espontânea de RAM. Em linha]. Disponível em: « http://ofporto.org/upload/documentos/704181-Farmacovigilancia__05-05-2012_PDF.pdf». Consultado em 02/07/2013].*

Velussi, M., Cevnigoi, A.M. e De Monte, A., (1996). Therapeutic Effect of Benfluorex in Type II Diabetic Patients on Diet Regimen Alone. *Journal of Diabetes and its Complications*, 10(2), pp.261–266.

Le Ven, F. *et al.*, (2011). Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French multicentre registry. *European Journal of Echocardiography*, 12(4), pp.265–271.

Voelkel, N.F., 2011. *Pulmonary Hypertension: The Present and Future. Em linha]. Disponível em: « <http://books.google.pt/books?id=YBwco7qgj-4C>». Consultado em 11/05/2013].*

Weill, A. *et al.*, 2010. *Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès. Em linha]. Disponível em: «http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/09/Mediator-Etude_Cnam.pdf». Consultado em 26/07/2013].*

Wiley, J., (2002). *International Textbook of Obesity*. **Disponível em:** «<http://obesidade.info/estudos/obesity.pdf>». **Consultado em** 11/05/2013].

Wing, R.R. *et al.*, (2011). Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(7), pp.1481–1486.