

REVISÃO: MEDICAMENTOS ANOREXÍGENOS

SOLANGE A. NAPPO & E. A. CARLINI
(CEBRID — Centro Brasileiro de Informações
sobre Drogas Psicotrópicas
Departo. de Psicobiologia
Escola Paulista de Medicina)

I — Características gerais dos anorexígenos

No Brasil existem vários medicamentos licenciados com a finalidade de induzir anorexia e, conseqüentemente, reduzir o peso corporal. Estes medicamentos contêm em suas formulações substância(s) anorexígena(s) e benzodiazepínica(s).

Por outro lado é também comum a prescrição por médico e aviamento por Farmácias de Manipulação de fórmulas magistrais contendo estas substâncias.

Estes dois grupos de substâncias, por suas características indutoras de dependência, estão listadas como sujeitas a controle na Convenção de Psicotrópicos, Nações Unidas (1971). No Brasil estão incluídas na Portaria DIMED 28/86, implicando em venda com notificação de receita e faixa preta nas embalagens.

I.A — As substâncias anorexígenas utilizadas no Brasil são: dietilpropiona (anfepramona), femproporex, mazindol, d,l-fenfluramina e a d-fenfluramina. Todas agem por interferir com a fisiologia de neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (SNC). Tanto a dietilpropiona (Kruk and Zarrindast, 1976a) como o mazindol (Charlton and Sugrue, 1976; Kruk and Zarrindast, 1976b; Sugrue et al., 1977) promovem a liberação e inibem a recaptção da dopamina e nor-adrenalina das terminações nervosas. A dietilpropiona e o fem-proporex possuem, como a d-anfetamina, o grupamento feniletilamina; além

disso, o femproporex é transformado no organismo humano em anfetamina (Tognoni et al., 1972), sendo esta a forma de eliminação inária de até 56% do femproporex administrado por via oral no homem (Beckett et al., 1972). Outra droga anorexígena utilizada no Brasil é a d,l-fenfluramina, cujo mecanismo de ação está principalmente ligado ao sistema serotoninérgico em menor escala (Fuxe et al., 1975; Kruk and Zarrindast, 1976a).

Já a d-fenfluramina parece ter ação quase que exclusiva no sistema serotoninérgico central e seria, portanto, desprovida de efeitos adversos (O'Keane and Dianan, 1991). Entretanto, pelos efeitos secundários recentemente descritos parece que isto não é verdadeiro (Ricaurte et al., 1991; Atanossoff et al., 1992; Roche et al., 1992; Editorial, 1992).

A dietilpropiona, o femproporex e o mazindol têm efeitos farmacológicos qualitativamente semelhantes ao da d-anfetamina e meta-anfetamina, as duas principais anfetaminas existentes. A d,l-fenfluramina e d-fenfluramina possuem um perfil farmacológico onde pode aparecer também alguns efeitos que lembram a das anfetaminas acima citadas, além daqueles mais típicos de interferência com a serotonina cerebral.

Assim, além do típico efeito de induzir anorexia, efeito desejado, estas substâncias produzem uma gama de efeitos secundários in-

desejáveis, conforme se segue abaixo.

Dietilpropiona: foi introduzida no mercado em 1958 na suposição de tratar-se de uma droga supressora do apetite sem os indesejáveis efeitos da estimulação do Sistema Nervoso Central (Clein and Benady, 1962); entretanto, já em 1962 começaram a aparecer descrições de casos de dependência e de reações adversas várias. Mesmo em doses terapêuticas — 75mg — foram descritos casos de euforia, irritabilidade, inquietação, insônia e até alucinações e delírios que poderiam facilmente ser tomados por um surto de esquizofrenia paranoide (Clein and Benady, 1962; Kuenssberg, 1962; Jones, 1968; Fookes, 1976; Hoffman, 1977; Carney and Harris, 1979; Carney, 1988; Brooke et al., 1988). Há inclusive descrição de dois casos de ginecomastia induzida pela droga à semelhança do que já foi descrito para a anfetamina (Bridgman and Buckler, 1974).

Femproporex a ele atribuiu-se propriedades de uma droga anorexígena desprovida de efeito estimulante central (Pauchu et al., 1968; Vague et al., 1967) e que seria particularmente indicada para tratar a obesidade de pacientes com doença cardio-vascular (Faivre et al., 1969; Warenborough and Jaillard, 1968). Entretanto, pelo fato de transformar-se em anfetamina no organismo, pode-se esperar que o femproporex poderá também, pelo menos em parte, trazer os conhecidos in-

convenientes e efeitos adversos da anfetamina.

Mazindol: vários efeitos secundários foram descritos em pacientes que receberam o mazindol, tais como insônia, palpitação, cólica renal, prostatismo, dor-de-cabeça, depressão, dificuldade para urinar, mal estar, boca seca e constipação (Hadler, 1972; Haugen, 1975; Maclay and Wallace, 1977; Parkes and Schachter, 1979).

d,l-Fenfluramina: os efeitos adversos da d,l-fenfluramina são também vários, como desconforto abdominal, diarreia, boca seca, dor-de-cabeça, perturbação de sono, hipotensão, perda da libido, depressão que pode surgir após a interrupção súbita (Steel and Briggs, 1972) e hipertensão pulmonar, sendo este efeito particularmente sério, pois, embora de rara frequência, pode ser fatal (Gagnon et al., 1969; Douglas et al., 1981; MucMurray et al., 1986). Abuso de altas doses de d,l-fenfluramina foi também descrito (Levin, 1975; Dare and Goldney, 1976) e evidências em animais sugerem que a droga pode produzir degeneração dos neurônios serotoninérgicos (Schuster et al., 1986; Schechter, 1990).

d-Fenfluramina: lançada recentemente no Brasil tem apresentado, ao contrário do que inicialmente propalado, alterações psiquiátricas, como mudança do humor, prejuízo da concentração, diarreia, boca seca, poliúria, dor-de-cabeça, sonolência e fadiga. Náusea, diarreia e vômitos e seis casos de hipertensão pulmonar, um deles fatal, já foram também descritos (Atanassoff et al., 1992; Roche et al., 1992; Editorial, 1992; Ricaurte et al., 1991).

Devido a estes fatos, em vários países já existem restrições ao uso destas substâncias na prática médica. Por exemplo, o *British National Formulary*, 1990, assim comenta o eventual uso destes anorexígenos:

Use of ... diethylpropion, mazindol ... is not justified as any possible benefits are outweighed by the risks involved; abuse, particularly of diethylpropion, is an increasing problem ... fenfluramine in standard doses has a sedative rather than a stimulant effect. Nevertheless, abuse has occurred and abrupt withdrawal may induce depression...

I.B — Os benzodiazepínicos são incluídos nas formulações visando principalmente reduzir o estado de excitabilidade "nervosismo", tremores finos das extremidades, insônia) produzido pelas substâncias anorexígenas. De fato, estes ansiolíticos, por sua ação inibitória sobre o SNC (através da potenciação dos neurônios gabaérgicos — inibitórios) reduziriam aqueles efeitos indesejáveis.

Já há algum tempo a Organização Mundial da Saúde (WHO Review Group, 1983) advertia que: "muitos países em desenvolvimento não têm controle adequado sobre os benzodiazepínicos" afirmando ainda que a indução de dependência por estas drogas já estava claramente demonstrada.

De fato, é longa a lista dos efeitos indesejáveis produzidos por estas drogas. Por exemplo, há mais de 10 anos já foi descrito que é cada vez maior o número de pacientes dependentes de benzodiazepínicos em hospitais da Alemanha (Kemper et al., 1980). Foram também descritos sintomas de abstinência, como movimentos involuntários e mudanças perceptuais (Busto et al., 1986); outros autores descrevem que os sintomas da abstinência podem até ser mais graves, apresentando um espectro semelhante ao observado nos quadros por álcool e barbitúricos (Macknonn and Parkes, 1982); existem também descrições de casos de *delirium* e até convulsões após a retirada dos benzodiazepínicos (Greenblatt et al., 1990; Bressler

and Katz, 1989; La Fuente et al., 1980; Boning und Schrappe, 1984a e 1984b).

Baseados em muitas dezenas de trabalhos científicos descrevendo os problemas derivados do uso de benzodiazepínicos, várias extensas revisões foram publicadas orientando o uso médico de tais substâncias (Miller and Gold, 1991; Greenblatt and Shader, 1978; Rickels et al., 1988; Kielholz, 1987; Lader and Morton, 1991). Entre as orientações dadas destacam-se: "serem prescritos somente para condições apropriadas e sob cuidadosa monitorização (Warneke, 1991"; "estas drogas devem ser reservadas para pacientes sofrendo de ansiedade clínica bem definida (Lader and Petursson, 1981)". Entre os cuidados a serem tomados é sempre enfatizado que o tempo de uso e a dosagem são fatores importantes para a indução de dependência: três a quatro meses de uso contínuo nas dosagens habituais já podem produzir dependência e síndrome de abstinência segundo a Associação Psiquiátrica Americana (Salzman, 1990); outros autores descrevem casos semelhantes com tempo de uso variando de seis meses a um ano (Schopf, 1983; Uhlenhuth et al., 1988). Recentemente foi descrito na Suécia que um controle mais severo no receituário destas drogas poderia reduzir acentuadamente os casos de dependência e mesmo de suicídios (Melandar et al., 1991).

Em relação especificamente ao Diazepam, o benzodiazepínico mais comumente associado às substâncias tipo-anfetamina nas "fórmulas anorexígenas", um relatório técnico da OMS de 1989 diz: "estudos clínicos mostram que o diazepam tem maior potencial de abuso do que outros benzodiazepínicos".

E mais recentemente em outro relatório técnico (WHO Expert Committee on Drug Dependence, 27th Report, 1991) acentua: "Em

comparação com outros benzodiazepínicos estudados, diazepam (grifo nosso) e flunitrazepam mostram uma contínua maior incidência de abuso e associação com atividades ilícitas. (...)."

Em síntese, estes inconvenientes são cada vez mais reconhecidos na literatura médica, a ponto tal que hoje em dia existem recomendações enfáticas de que estas substâncias devem ser usadas **somente em dosagens adequadas, por tempo que não deve ultrapassar quatro semanas** e em indicações precisas onde a relação risco/benefício deve ser sempre levada em consideração. Esta é inclusive a posição da Organização Mundial de Saúde.

Levando em conta muitos processos na justiça encaminhados por pacientes que se consideram dependentes destas drogas, como por exemplo no Reino Unido, onde milhares de processos estão em andamento focalizando dois benzodiazepínicos-Lorazepam e Diazepam (Farrel, 1991; Nappo e Carlini, 1991), recentemente uma influente revista médica internacional (Edwards, 1992) teceu as seguintes considerações a respeito do papel dos médicos:

"Caso um médico venha a ser processado por suspeita de ter causado malefício a um paciente devido ao uso de benzodiazepínicos, estabelecer se este médico obedeceu os seguintes critérios de boa prática ao prescrever estes medicamentos: — usou os benzodiazepínicos de maneira restritiva, isto é, determinou que o tratamento era justificável (baseado na relação risco/benefício); — tratamentos alternativos deveriam também ser considerados; — escolheu cuidadosamente a doses e o tempo de tratamento; — discutiu e obteve o consentimento do paciente, após explicar os efeitos secundários dos benzodiazepínicos e acentuou a possibilidade de ocorrência da depen-

dência;

— explicou ao paciente quando usar e quando não usar a droga;

— prescreveu com perícia, isto é, avisando sobre os inconvenientes de doses excessivas, uso promulgado e obedeceu às

contra-indicações como gravidez e pessoas susceptíveis (ex-dependentes de álcool ou outras drogas);

— terminou o tratamento, **que não deve exceder 4 semanas**, diminuindo gradativamente a posologia."

2. O ideal "teórico" e o "possível" na conduta terapêutica para redução de peso de pacientes

Pelos argumentos expostos acima, fica claro que o tratamento com associação de substâncias anorexígenas tipo-anfetamina e de benzodiazepínicos está longe de ser satisfatório. É unânime entre os especialistas que restrição alimentar e exercícios físicos, acompanhados ou não de psicoterapia para casos específicos, seriam as condutas corretas ou ideais. É importante lembrar neste contexto que, via de regra, os medicamentos anorexígenos comercializados são utilizados pelos pacientes por períodos de tempo que geralmente ultrapassam em muito quatro semanas.

Entretanto, é também reconhecido que estas condutas são inaplicáveis na imensa maioria dos pacientes, quer por problemas econômicos quer (e talvez principalmente) pela grande dificuldade de seguimento das instruções médicas.

Assim sendo, o tratamento farmacológico continua sendo a alternativa mais factível, tendo a preferência tanto dos pacientes como de muitos médicos. Consequentemente, a discussão sobre os métodos para redução de peso tem seu foco concentrado na adequabilidade de associar-se os benzodiazepínicos às substâncias anorexígenas.

3. A situação dos Medicamentos Anorexígenos no Brasil

No presente, existem os seguintes produtos anorexígenos comercializados no Brasil (segundo o International Market System — IMS):

Nome comercial	Composição	Posologia indicada	Laboratório
Inibex Comp.	Anfepramona 75 mg. Diazepam 10 mg.	1 a 2 Comp. ao Dia	Inst. Quím. Campinas
Dualid Cápsulas	Anfepramona 75 mg. Diazepam 10 mg.	1 Cap. ao Dia	Degussa S.A.
Hipofagin Comp.	Anfepramona 75 mg. Diazepam 10 mg.	1 Comp. ao Dia	BYK
Moderine Comp.	Mazindol 1,5 mg. Diazepam 5,0 mg.	2 Comps. ao Dia	União Química
Absten Plus Comp.	Mazindol 1,5 mg. Diazepam 5,0 mg.	2 Comps. ao Dia	Inst. Quím. Campinas
Obesil Comp.	Dietilpropiona 75 mg. Diazepam 5,0 mg.	2 Comps. ao Dia	Nova Química
Abulempax Ap Comp.	Dietilpropiona 75 mg. Diazepam 10 mg.	2 Comps. ao Dia	Uci-Farma
Fagolipo D Comp.	Mazindol 1,5 mg. Diazepam 5,0 mg.	2 Comps. ao Dia	LIBBS
Dasten Plus Cápsulas	Mazindol 1,5 mg. Diazepam 5,0 mg.	2 Caps. ao Dia	Degussa S.A.
Diazinil Comp.	Mazindol 1,5 mg. Diazepam 1,0 mg.	2 Comp. ao Dia	Nova Química
Fastium Comp.	Anfepramona 75 mg. Diazepam 10 mg.	1 Comp. ao Dia	Sanus
Nofagus Comp.	Mazindol 1,5 mg. Diazepam 5,0 mg.	1 Comp. ao Dia	Sanus

Conforme pode ser visto, a posologia do diazepam pode chegar a 20mg diários, o dobro da dose recomendada internacionalmente (10mg). O mesmo ocorre com a dietilpropiona cuja posologia chega a 150mg, enquanto que o recomendado é de 75mg.

IV. As fórmulas magistrais

Mas não são apenas os produtos comerciais mencionados que deveriam merecer a atenção. As receitas magistrais, associando na mesma cápsula as substâncias anorexígenas (dietilpropiona e/ou femproporex e/ou mazindol) a um ou mesmo dois benzodiazepínicos (além de várias outras substâncias), prescritas por médicos e aviadas pelas Farmácias de Manipulação, têm proeminente papel no consumo de anorexígenos. Por exemplo, em 1988 e 1989, as Farmácias Magistrais foram responsáveis por cerca de 50% do consumo total de anfetaminas no país (Nappo, 1992); atualmente a situação pode ter até se acentuado dado o número destas Farmácias ter triplicado nos últimos três anos.

Entretanto, o mais sério da situação prende-se à constatação de que com frequência cada vez maior, produtos ditos "naturais" que na fórmula declarada apenas especificam a presença de plantas, possuem na realidade anfetaminas e benzodiazepínicos (Auricchio e colab., 1991).

V. Conclusões e Sugestões

Em síntese, não há dúvidas de que há um grande uso de anorexígenos no Brasil, parte através do consumo de produtos comercializados por laboratórios e parte através de preparações magistrais, fraudadas ou não. Na maior parte deste consumo o médico está sendo um agente ativo na indução do mesmo, dado a venda dos produtos exigir receita e sua notificação (Notificação B). Para ter-se idéia deste con-

sumo, basta citar que em 1989 o consumo brasileiro destas substâncias tipo-anfetamina foi de 6,64 DDDs (doses diárias definidas/1000 habitantes/dia) (Nappo, 1992) muito acima daquelas dos países europeus (Bayer, 1990).

Pelo exposto, as sugestões seguintes deveriam ser levadas em consideração, caso seja pretendida eventual alteração no controle de tais substâncias:

a) a utilização de medicamentos à base de drogas anorexígenas não é desprovida de riscos e deveria, portanto, obedecer rigorosa orientação médica;

b) a associação de um benzodiazepínico aumenta ainda mais os riscos da terapêutica, dado a propriedade indutora de dependência destes compostos inclusive gerando síndrome de abstinência. Estas substâncias não devem mesmo ser utilizadas por período maior que quatro semanas e a retirada ser feita lentamente; e, mais importante, a indicação dos benzodiazepínicos somente deve dar-se para casos clínicos específicos;

c) o risco de dependência (e outras complicações) torna-se ainda maior dado que os medicamentos anorexígenos são em geral utilizados por longos períodos de tempo (ou seja, o benzodiazepínico também);

d) há uma proeminente participação das Farmácias de Manipulação na utilização de medicamentos anorexígenos, através do avião de receitas prescritas por médicos, contendo sempre misturas de substâncias anorexígenas mais benzodiazepínicas. Via de regra os pacientes acreditam que tais fórmulas só possuem substâncias naturais e, portanto, não têm toxicidade.

e) configura-se como prática generalizada o comércio de preparações fraudulentas, ditas "naturais" mas contendo a mis-

tura acima mencionada de substâncias.

As seguintes medidas deveriam ser tomadas para melhor proteger a população dos riscos mencionados:

a) todos os medicamentos anorexígenos devem ser mono-drogas, contendo apenas as substâncias supressoras do apetite. A critério médico o benzodiazepínico seria receitado também sob forma de monodroga;

b) deverá haver enfáticas instruções para estes medicamentos não serem utilizados por tempo superior a 4 semanas;

c) as medidas acima seriam de eficácia nula, caso não houvesse efetivo controle das fórmulas magistrais prescritas pelos médicos e aviadas nas farmácias de manipulação. De fato, é de tal maneira inaceitável o abuso que vem ocorrendo em relação a estas receitas, que assim se posicionou o órgão informativo profissional do Conselho Federal de Farmácia (*Infarma* v. 1, nº 1, 1992); "à luz destes critérios pode-se assim concluir que são moralmente indefensáveis a manipulação, a dispensação bem como a indicação de cápsulas para emagrecer".

Não sendo possível o controle do receituário médico proibindo a associação das substâncias, deverá haver a **retirada da Autorização Especial** concedida pela Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária para as Farmácias de Manipulação lidarem com as substâncias anorexígenas e os benzodiazepínicos.

Nota do Editor

As referências bibliográficas deste artigo estão à disposição do leitor na Comissão de Divulgação e Publicidade do Conselho Federal de Farmácia.