

RIMONABANTO: UMA NOVA OPÇÃO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE

BRUNA BERTUOL¹
JANE MANFRON BUDEL²

1. Farmacêutica Bioquímica (PUCRS), especialista em Farmacologia Aplicada (Colégio Brasileiro de Estudos Sistêmicos. – CBES).
2. Farmacêutica (PUC-PR), especialista em Ciências Farmacêuticas (UFPR), mestre em Ciências Farmacêuticas (UFPR) e doutoranda em Ciências Farmacêuticas (UFPR).

Autor responsável: B. Bertuol.
E-mail: brubertuol@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Com o reconhecimento da obesidade como doença epidêmica que aflige globalmente a população, emerge a necessidade de melhorar a qualidade e eficácia dos tratamentos disponíveis (*World Health Organization*, 1998). A obesidade, principalmente a adiposidade visceral, é uma pandemia que acomete tanto populações de países hegemônicos, como daqueles em desenvolvimento, inclusive o Brasil (*World Health Statistics Quarterly*, 1998).

O risco cardiometabólico, que designa o risco global de desenvolver diabetes do tipo II ou uma doença cardiovascular, é constituído de vários fatores modificáveis. Os fatores de risco cardiometabólico abrangem, de um lado, fatores clássicos, como taxas elevadas de colesterol LDL, hipertensão arterial e hiperglicemia, e de outro lado, fatores de risco emergentes, diretamente associados à obesidade abdominal, como a resistência à insulina, baixas taxas de colesterol HDL, hipertrigliceridemia e marcadores inflamatórios, como adiponectina e proteína C reativa (DI MARZO et al., 2001).

Atualmente, o tecido adiposo visceral é considerado um órgão endócrino e potencialmente diabetogênico e pró-inflamatório (BARROSO et al., 2002). Alterações na expressão e secreção de adipocitocinas e mediadores inflamatórios explicam por que a obesidade abdominal se associa à resistência à insulina, dislipidemia aterogênica e hipertensão (KERSHAW & FLIER, 2006).

O sistema endocanabinóide é um sistema de sinalização endógena que atua fisiologicamente na regulação da homeostase energética e no metabolismo de lipídeos e carboidratos (PAGOTTO et al, 2006). A hiperativação do sistema endocanabinóide não só causa aumento de peso como pode induzir fenótipos dislipidêmicos e disglucêmicos (DI MARZO & MATIAS, 2005).

Numerosos estudos clínicos e experimentais demonstraram que a intervenção farmacológica no sistema endocanabinóide representa promissora perspectiva tera-

pêutica no controle da obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e aterosclerose (PY-SUNYER et al.,2006.)

O objetivo principal deste trabalho é abordar as principais características farmacológicas, reações adversas, interações medicamentosas do rimonabanto, através de um levantamento bibliográfico em base de dados científicas e também colaborar com uma compilação de estudos clínicos atuais abordando a utilização de um tratamento farmacológico com Rimonabanto em pacientes obesos que apresentem ou tem risco de desenvolver doenças metabólicas.

O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Cannabis sativa, popularmente conhecida como maconha ou *marijuana*, é a droga ilícita mais consumida, no mundo, desde 1960 (ADAMS & MARTIN,1996)

Cultivada, há mais de cinco mil anos, para a obtenção de fibras utilizadas na manufatura de tecidos, a maconha era prescrita pelos chineses, desde 2600 a.C., para tratar câimbras, dores reumáticas e menstruais (ADAMS & MARTIN, 1996). Porém, só em 1964, o seu princípio ativo Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC) foi isolado e sua estrutura química caracterizada (MECHOULAM et al., 1964).

Atualmente, inúmeros análogos sintéticos de *Cannabis sativa* vêm sendo prescritos como anti-eméticos e estimulantes do apetite aos pacientes com doenças oncológicas, em uso de quimioterápicos. O dronabinol, um composto sintético derivado do THC, foi aprovado pelo FDA, há mais de 15 anos, como tratamento auxiliar de fases avançadas de portadores de HIV e câncer que apresentam anorexia e caquexia (PLASSE et al., 1991).

Em 1988, o primeiro receptor canabinóide foi identificado (DEVANE et al., 1998). Em 1993, esse receptor foi cognominado CB1, pois, nesse mesmo ano, um segundo receptor foi caracterizado e designado CB2. Ambos os receptores estão acoplados às proteínas G e pertencem a uma grande e diversificada família de proteínas acopladas à membrana celular (MUNRO et al, 1993).

A distribuição tecidual dessas estruturas explica a maior parte dos efeitos psicotrópicos do THC e atribuídos aos receptores CB1 (AMERI, 1999). Os efeitos dos receptores periféricos CB2 estão mais associados à resposta imune (PORTER & FELDER, 2001).

Os primeiros ligantes endógenos dos receptores canabinóides – os endocanabinóides – foram isolados em 1992. Nos dias atuais, a anandamida (*N*-araquidonoil etanolamina) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são, entre os canabinóides endógenos, os mais exaustivamente estudados. O termo “ananda” oriundo do Sânscrito significa felicidade serena ou bem-aventurança. Ambos os endocanabinóides são agonistas dos receptores CB1 e CB2 (DEVANE et al., 1992).

Os receptores CB1 são entre os GPCRs (do inglês – *G protein-coupled membrane receptor*), os mais abundantes até agora identificados no sistema nervoso central, embora estejam também presentes no sistema nervoso periférico (DI MARZO et al., 2004). Os canabinóides endógenos exercem, através de seus receptores, importantes ações sobre o sistema nervoso central, que incluem a regulação da função cognitiva e das emoções em circuitos neuronais do córtex, hipocampo e amígdala e no reforço dos efeitos de substâncias que levam à dependência química no sistema mesolímbico incluindo a cocaína, a heroína, a anfetamina e o álcool (FRANCISCHETTI et al., 2006). Também modula propriedades de recompensa de comida agindo nas áreas mesolímbicas específicas do cérebro (PAGOTTO et al., 2006).

Os receptores CB2 localizam-se em estruturas associadas à modulação do sistema imune e da hematopoiese. O estímulo dessas estruturas pelo Δ 9-tetra-hidrocanabinol resulta em um fenótipo imunossupressor (PAGOTTO et al., 2006). Os efeitos centrais da ativação dos receptores CB1 se refletem fundamentalmente na modulação do balanço energético e controle do apetite (KIRKAM et al., 2002).

O sistema endocanabinóide é um importante modulador da ingestão de energia graças à regulação que exerce sobre a expressão ou ação de vários mediadores anorexígenos ou obesígenos em várias áreas do hipotálamo (FRANCISCHETTI et al., 2006).

A administração de rimonabanto – o primeiro antagonista seletivo CB1, descrito em 1994 por Rinaldi-Carmona e cols. – a camundongos que se tornaram obesos pelo consumo de dieta rica em gordura, embora reduzisse significativa e transitoriamente a ingestão de alimentos, levou a sustentada redução ponderal, quando se comparou aos animais de controle. Os efeitos persistentes sobre a redução de peso pelo bloqueador CB1, contrastando com a diminuição transitória do consumo de alimentos, sugerem que outros mecanismos além da ingestão calórica contribuiriam para os efeitos duradouros do rimonabanto.

O sistema endocanabinóide tem participação efetiva na modulação da lipogênese. Isso se substantia pelo achado de receptores CB1 no tecido adiposo branco que, quando estimulados, aumentam a expressão da lipase lipoprotéica e diminuem a da adiponectina (RINALDI-CARMONA et al., 1994).

Efeitos centrais e periféricos da hiperatividade do Sistema Endocanabinóide

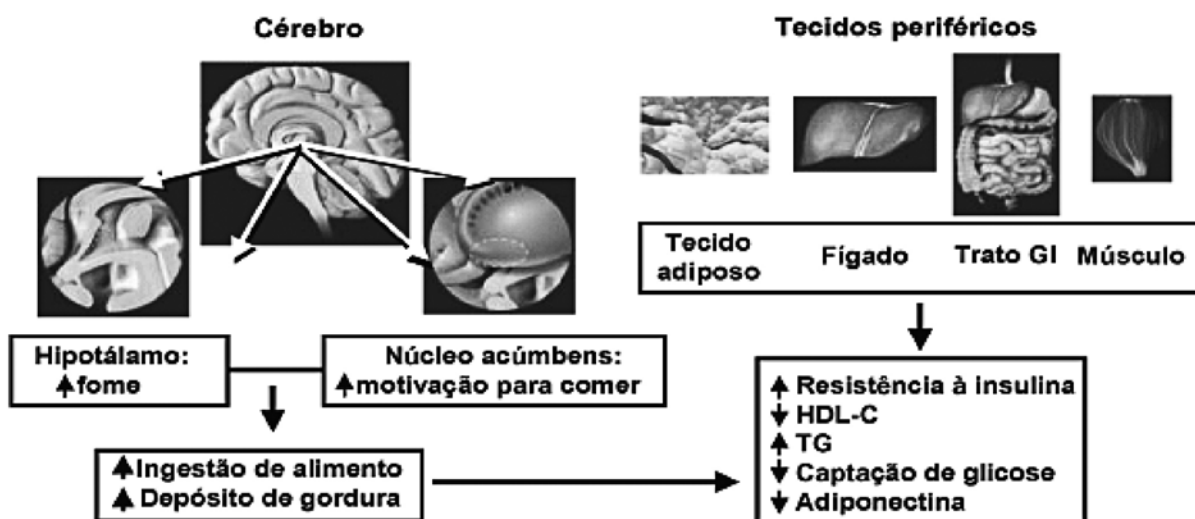


Figura 1. Repercussões da hiperatividade do sistema endocanabinóide nos centros responsáveis pela fome e motivação para comer e nos tecidos periféricos hiperatividade sustentada contribui para o desenvolvimento do sobrepeso e obesidade e emergência de fatores de risco cardiometabólico que se agregam na síndrome metabólica (FRANCISCHETTI & ABREU, 2006).

RIMONABANTO

O Rimonabanto está indicado como adjuvante à dieta e aos exercícios físicos para o tratamento de pacientes obesos (índice de massa corpórea – IMC maior ou igual a 30kg/m²) ou pacientes com sobrepeso (IMC maior do que 27kg/m²) com fatores de risco associados, como diabetes tipo II e dislipidemia (ACOMPLIA, 2007). O Rimonabanto age, bloqueando, de maneira seletiva, os receptores CB1 presentes no cérebro e órgãos periféricos, diminuindo a hiperativação do sistema endocanabonoide (VAN GAAK et al., 2005).

A aprovação do registro esta fundamentada na avaliação de dados de eficácia e segurança, principalmente de estudos clínicos RIO (Rimonabant in Obesity). Esses resultados mostraram que o Rimonabanto administrado em doses únicas diárias de 20mg permite reduzir de maneira significativa o peso e a circunferência abdominal, os índices de HBA1c (hemoglobina glicada), triglicerídeos, e também elevar as taxas de colesterol HDL (ACOMPLIA, 2007).

Os estudos da farmacocinética revelam que a droga é rapidamente absorvida por via oral, tem uma meia vida de seis-nove dias em indivíduos eutróficos e 16 dias em obesos, devido a uma área maior de distribuição. Tem metabolismo hepático (CYP3A e amidohidrolase), é eliminada pelas vias biliares e tem desprezível eliminação renal (3%).

Não são necessários ajustes de doses em idosos e pacientes com insuficiência renal e hepática leve a moderada. Por ter metabolismo hepático há interações com inibidores da CYP3A, como cetoconazol, itraconazol, ritonavir e claritromicina e com indutores da CYP3A como rifampicina, carbamazepina, fenitoina e fenobarbital (BRONANDER & BLOCH, 2006).

A administração do Rimonabanto com alimentos ou orlistat não teve impacto sobre a farmacocinética da droga. De acordo com os dados do programa RIO, não houve interações relevantes entre Rimonabanto e anti-hipertensivos, estatinas e antidiabéticos orais (FRANCISCHETTI & ABREU, 2006).

Os efeitos colaterais mais comuns, que levaram a descontinuação do tratamento em aproximadamente 15% dos pacientes, foram náuseas, alteração de humor com distúrbios depressivos, irritabilidade, ansiedade, vertigens. É contra indicado em pacientes com depressão maior ou que utilizem antidepressivos, pois há um risco de incidência ou piora no risco de sintomas suicidas ou outros distúrbios psiquiátricos, com o uso do medicamento (HALPEM & MANCINI, 2005).

Um estudo conduzido pelo *Amerian Diabetes Association*, em fase III, em 2005, envolvendo a participação de 1.045 diabéticos tipo II submetidos ao tratamento com Rimonabanto, durante um ano, demonstrou melhora sig-

nificativa do controle glicêmico, dos níveis lipídicos, da pressão arterial, e diminuição da gordura abdominal em relação aos indivíduos não tratados (*American Diabetes Association*, 2006).

Outros estudos publicados por Di Marzo et al., em 2005 demonstraram uma diminuição na escolha e ingestão de alimentos doces e gordurosos em animais com restrição alimentar e submetidos ao tratamento com Rimonabanto (DI MARZO & MATIAS, 2005).

ENSAIOS CLÍNICOS: RIO (RIMONABANT IN OBESITY) E SERENADE

O objetivo principal desses estudos é a avaliação do papel do Rimonabanto no manejo da obesidade, manutenção da perda de peso e melhora dos fatores de risco relacionados à obesidade, como diabetes e dislipidemia.

Os dados da fase pré-clínica foram confirmados por ensaios clínicos fase III – RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-North America, RIO-Diabetes – conduzidos em pacientes com sobrepeso ou obesos, portadores ou não de comorbidades associadas. Os ensaios foram multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo e incluíram 6.627 pacientes de ambos os sexos, com as seguintes características: idade média 45-56 anos, média de índice de massa corporal entre 33-38 kg/m², e cintura abdominal > 88 cm para as mulheres e > 102 cm para os homens. Esses ensaios foram realizados nos Estados Unidos, Canadá e Europa.

A casuística do RIO-Lipids foi de 1.033 pacientes com sobrepeso ou obesidade e dislipidemia não tratada, tendo sido excluídos os diabéticos; o estudo durou um ano (DI MARZO et al., 2004). O RIO-Europe teve 1.507 indivíduos com sobrepeso ou obesidade, com ou sem comorbidades, excluindo diabetes, e durou dois anos.

O RIO-North America mostrou casuística de 3.040 pacientes com obesidade ou sobrepeso, com ou sem comorbidades associadas, também excluindo diabetes e teve duas fases: a primeira, de 12 meses e uma segunda, correspondendo aos pacientes que já vinham tomando Rimonabanto e foram re-randomizados para um grupo que usou placebo e um outro que continuou com a mesma dose de Rimonabanto.

O RIO-Diabetes randomizou 1.047 pacientes, todos com sobrepeso, obesidade e diabetes tipo II. Após um ano de estudo houve redução significativa na circunferência da cintura (-8,5 cm) e do peso (-8,6 kg) nos três estudos publicados, com o uso de 20 mg/dia do fármaco. Houve prevenção do reganho de peso e da circunferência abdominal naqueles pacientes do RIO-North America que foram re-randomizados para a dose de rimonabanto 20 mg/dia. (FRANCISCHETTI & ABREU, 2006).

Quanto aos efeitos do Rimonabanto sobre os fatores de risco cardiometabólico, os seguintes resultados foram observados:

1) Níveis de HDL-C, triglicerídeos, LDL-C:

O RIO-Europe mostrou, após um ano de tratamento, mudanças significativas (em comparação ao placebo) nas concentrações de triglicerídeos (-6,8%) e do HDL-C (22,3%) no grupo que tomou 20 mg de rimonabanto. As mudanças desses dois parâmetros foram muito semelhantes no RIO-Lipids e persistiram após dois anos de uso do fármaco no RIO-North America. Em nenhum dos três estudos o rimonabanto teve um efeito apreciável sobre os níveis de colesterol e LDL (FRANCISCHETTI & ABREU, 2006).

2) Mudanças nos parâmetros glicêmicos:

A análise conjunta dos três ensaios publicados caracterizou um subgrupo de pacientes pré-diabéticos (n = 1.290) cujos níveis de glicose em jejum variaram entre iguais ou superiores a 100 mg/dL e inferiores a 126 mg/dL. Os resultados mostraram que em 46,5% dos pacientes pré-diabéticos que receberam 20 mg/dia de Rimonabanto durante um ano, os valores da glicemia em jejum retornaram ao normal (abaixo de 100 mg/dL). Quanto aos efeitos da medicação sobre os valores da hemoglobina glicosilada, o estudo RIO-Diabetes mostrou que 43% dos pacientes em uso de 20 mg de Rimonabanto, tiveram seus níveis de hemoglobina glicada revertidos a valores normais. Registrou-se, também, uma melhora significativa nas concentrações da insulina em jejum e da resistência à insulina (FRANCISCHETTI & ABREU, 2006).

3) O RIO-Lipids mostrou que os níveis de adiponectina aumentaram em 57,7% com o emprego de 20 mg de Rimonabanto, diferença essa que foi significativa quando comparada à observada no grupo placebo. É importante mencionar que mais de 50% desse aumento ocorreu independentemente da perda de peso.

Ademais, os níveis de adiponectina correlacionaram-se positiva e significativamente com as mudanças do HDL-C e Apo-I. Nesse mesmo ensaio os níveis de leptina diminuíram significativamente tanto com 5 mg quanto com 20 mg de rimonabanto. As concentrações plasmáticas de proteína C-reativa reduziram significativamente no grupo que recebeu rimonabanto, mostrando que o fármaco interfere favoravelmente nesse marcador inflamatório. As pressões sistólica e diastólica diminuíram significativamente (-2,1 mmHg e -1,7 mmHg, respectivamente) e a queda foi maior nos pacientes hipertensos (FRANCISCHETTI & ABREU, 2006).

O estudo *SERENADE (Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-NAive Diabetic Patients* – Estudo para Avaliação da Eficácia de Rimonabanto em Pacientes Diabéticos Sem Tratamento) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, no qual comparou-se Rimonabanto

20mg uma vez ao dia com placebo em termos de melhora do controle glicêmico (conforme indicado pelo HbA1c, importante parâmetro laboratorial no controle do diabetes) em pacientes com diabetes tipo II que não estão em tratamento e que não conseguiram um controle adequado apenas com dieta durante um período de seis meses (RYDEN & STANDL, 2006).

O estudo envolveu 278 pacientes em 56 centros de estudo, nos Estados Unidos, Alemanha, Argentina, Chile, Hungria, Polônia e Holanda. O parâmetro principal do estudo foi a alteração dos níveis de HbA1c em relação ao período basal. Os parâmetros secundários incluíam peso e circunferência abdominal, um marcador chave da adiposidade intra-abdominal, glicose plasmática em jejum, parâmetros de lipídicos e pressão arterial (RYDEN & STANDL, 2006).

O estudo mostrou que os pacientes com diabetes tipo II – sem tratamento medicamentoso prévio – apresentaram melhoras significativas no controle do açúcar no sangue e no peso corporal, bem como em outros fatores de risco, tais como colesterol HDL e triglicerídeos quando comparado com o grupo placebo. Junto com as melhoras na HbA1c e no peso, observadas com o Rimonabanto no estudo SERENADE, houve melhoras em diversos fatores de risco cardiometabólico (RYDEN & STANDL, 2006).

Mais de 50% dos pacientes no grupo do Rimonabanto alcançaram níveis de HbA1c inferiores a 7%, que é o alvo para um bom controle da glicose, conforme recomendação da *American Diabetes Association (American Diabetes Association, 2006)*.

É importante observar que essas melhoras no controle da glicemia foram acompanhadas por reduções, de importância clínica significante, do peso corporal, da ordem de 6,7kg em pacientes tratados com Rimonabanto 20mg, enquanto que os pacientes que receberam placebo perderam apenas 2,7kg. Este estudo indica que Rimonabanto pode melhorar a glicemia com o benefício adicional de reduzir significativamente o peso, além de ajudar no controle de outros fatores de risco. (SCHEEN, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Rimonabanto representa um avanço importante no tratamento de múltiplos fatores de risco que colaboram para o desenvolvimento do diabetes tipo II e doenças cardiovasculares. A avaliação dos dados desses ensaios clínicos mostra que a intervenção farmacológica sobre o sistema endocanabinóide é alternativa não só inovadora como bastante promissora no tratamento dos fatores de risco cardiometabólico que acompanham a obesidade abdominal e, possivelmente, um instrumento de real potencialidade na prevenção da aterosclerose e suas conseqüências.

A farmacoterapia no combate a obesidade com fármacos que antagonizam os receptores CB1 do sistema endocanabinóide deve ir além da perda de peso e de seus propósitos meramente estéticos. É preciso dirigi-la aos pacientes de elevado risco, a maioria exibindo excesso de gordura intra-abdominal, à qual se agregam inúmeros fatores de risco cardiovascular e metabólico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACOMPLIA. Summary of Products Characteristics. Sanofi-Aventis, 2007.
- ADAMS, Irma; MARTIN, Billy. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, v.91, p.1585-1614, 1996.
- AMERI, Angela. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog. Neurobiol.* v.58, p.315-348, 1999.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2006. *Diabetes Care*, v.9, p.S4-42, 2006.
- American Diabetes Association. *Diabetes Care*, v.28, n.1, 2006.
- BARROSO, Sergio; ABREU, Virginia; FRANCISCHETTI, Emilio. A participação do tecido adiposo visceral na gênese da hipertensão e doença cardiovascular aterogênica. Um conceito emergente. *Arq. Bras. Cardiol.* v.78, p.618-630, 2002.
- BRONANDER, Kirk; BLOCH, Michael. Potential Role of the endocannabinoid receptor antagonist rimonabant in the management of cardiometabolic risk: a narrative review of available data. *Vascular Health and Risk Management*, v.3, p.181-190, 2006.
- DEVANE, William, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* v.34, p.605-613, 1998.
- DEVANE, William; HANUS, Lumir; BREUER, Aviva. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, v.258, p.1946-1949, 1992.
- DI MARZO, Vincenzo et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, v.410, p. 822-825, 2001.
- DI MARZO, Vincenzo, et al. The endocannabinoid system and its therapeutic exploration. *Nature Rev.* v.3, p.771-784, 2004.
- DI MARZO, Vincenzo; MATIAS, Isabel. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat. Neurosc.* v.8, p.85-589, 2005.
- FRANCISCHETTI, Emilio; ABREU, Virginia. O Sistema Endocanabinóide e os fatores de risco cardiometabólico. *Arq. Bras. Cardiologia*, v.87, p. 548-558, 2006.
- GODOY-MATOS, Amélio; GUEDES, Erika; SOUZA, Luciana; VALÉRIO, Cynthia. O Sistema Endocanabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* v.50, p.390-399, 2006.
- HALPEM, Alfredo; MANCINI, Marcio. Perspectives of drug treatment of obesity. *Einstein*, v.1, p.S66-S70, 2005.
- WHO CONSULTATION ON OBESITY. Preventing and Managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization. 1998.
- WHO MONICA. Project Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. *World Health Statistics Quarterly*, v.41, p.115-140, 1998.
- KERSHAW, Erin; FLIER, Jeffrey. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.89, p.2548-2556, 2006.
- KIRKAM, Tim; WILLIAMS, Claire; FEZZA, Filomena; DI MARZO, Vincenzo. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiety: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br. J. Pharmacol.*, v.136, p.550-557, 2002.
- MECHOULAM, Raphael, et al. Structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* v.86, p.1646-1647, 1964.
- MUNRO, Sean; THOMAS, Kerrie; ABU-SHAAR, Muna. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, v.365, p.61-65, 1993.
- PAGOTTO, Uberto; MARSICANO, Giovanni; COTA, Daniela; LUTZ Beat; PASQUALI, Renato. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr. Rev.* v.27, p.73-100, 2006.
- PLASSE, Terry; GORTER, Robert; KRASNOW, Steven; LANE Montague; SHERPARD, Kirk; WADLEIGH, Robert. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* v.40, p.695-700, 1991.
- PORTER, Amy; FELDER, Christian. The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol. Ther.* v.90, p.45-60, 2001.
- PY-SUNYER, Xavier; ARONNE, Louis; HESHMATI, Hassan; DEVIN, Jeanne; ROSENSTOCK, Julio. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA*, v.295, p.761-775, 2006.
- RINALDI-CARMONA, Muriele; BARTH, Francis, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett.* v.350, p.240-244, 1994.
- RYDEN, Lars; STANDL, Eberhard. Rimonabant as an adjunct therapy in overweight/obese patients with type 2 diabetes. *Eur. Heart J.* v.28, p.1402, 2006.
- SCHEEN, Andre. CB1 receptor blockade and its impact on cardiometabolic risk factors: overview of the RIO programme with rimonabant. *J. Neuroendocrinol.* v.20, Suppl., n.1, p.139-46, 2008.
- VAN GAAK, Luc; RISSANEN, Aila; SCHEEN, Andre; ZIEGLER, Olivier; ROSSNER, Stephan. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1 year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, v.365, p.1389-139, 2005.

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES RECENTES SOBRE O RIMONABANTO – COORDENAÇÃO DO PERIÓDICO INFARMA

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o registro do medicamento Acomplia® (**rimonabanto**), produzido pelo laboratório *Sanofi-Aventis*, em 26 de abril de 2007. Medicamento indicado para tratamento adjuvante à dieta e aos exercícios físicos em pacientes obesos (Índice de Massa Corporal – IMC – maior ou igual a 30 kg/m²), ou com sobrepeso (IMC maior que 27 kg/m²), e com fatores de risco associados, tais como diabetes tipo 2 ou dislipidemia.

O Acomplia® era comercializado em 18 países da Europa e América Latina, entre outros, possuindo cerca de 700 mil usuários no mundo, dos quais 30 mil no Brasil. Distribuído na Europa, desde 2006, era considerado como uma das maiores promessas da indústria farmacêutica no combate à obesidade.

Em junho de 2007, o medicamento foi vetado pela agência norte-americana FDA (*Food and Drugs Administration*), a qual solicitou maiores estudos sobre os seus efeitos colaterais, especialmente os distúrbios psiquiátricos e o riscos de suicídio.

Em 24 de outubro de 2008, sua venda foi suspensa, temporariamente, em todo o mundo e, a partir de 28 de outubro de 2008, a Sanofi-Aventis decidiu retirar do mercado o medicamento Acomplia (**rimonabanto**). A decisão da Sanofi-Aventis baseou-se na percepção, em estudos científicos recentes, de que os sintomas adversos de depressão, ansiedade, distúrbios do sono e agressividade ocorreram em frequência bem maior do que nos primeiros estudos.

No Brasil, em 3 de novembro de 2008, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) suspendeu a manipulação da substância Rimonabanto, substância ativa do medicamento Acomplia®, fabricado pela Sanofi-Aventis (RE 4.087/2008).

A substância ativa também não pode mais ser importada. A Agência publicou ainda a suspensão formal da importação, distribuição e comercialização do Acomplia e determinou que a empresa faça o recolhimento do medicamento em todo o país (RE 4.086/2008).