

V Jornada de Farmacologia na Clínica

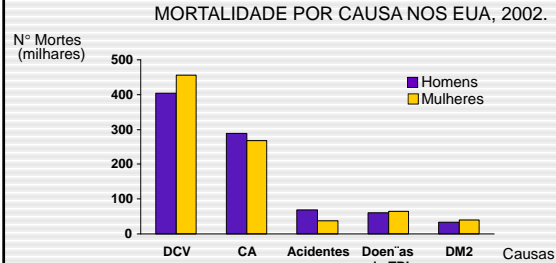
RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Autores: Matheus M.M.M.D.E. Meyer
 Vinícius de Carvalho Faria
 Orientador: Dr. Saulo Cavalcanti

Belo Horizonte, agosto de 2007

RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

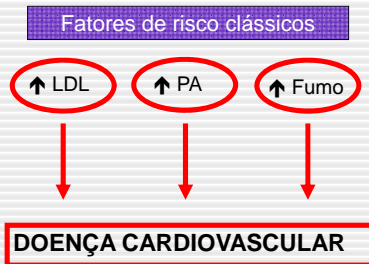
Risco Cardiometabólico Epidemiologia



National Center for Health Statistics, 2004

RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

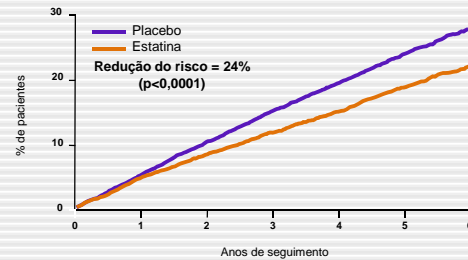
Risco Cardiometabólico



RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Risco Cardiometabólico

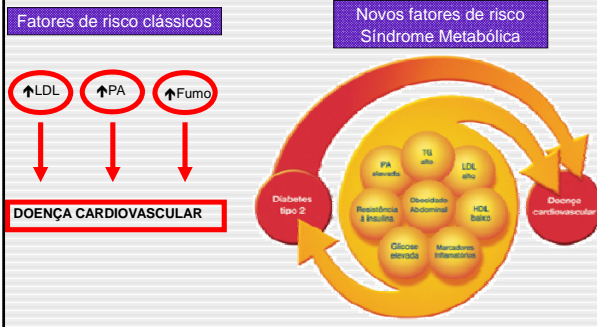
Estudo MRC/BHF de Proteção Cardíaca



Heart Protection Study Collaborative Group, Lancet 2002;360:7-22.

RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Risco Cardiometabólico

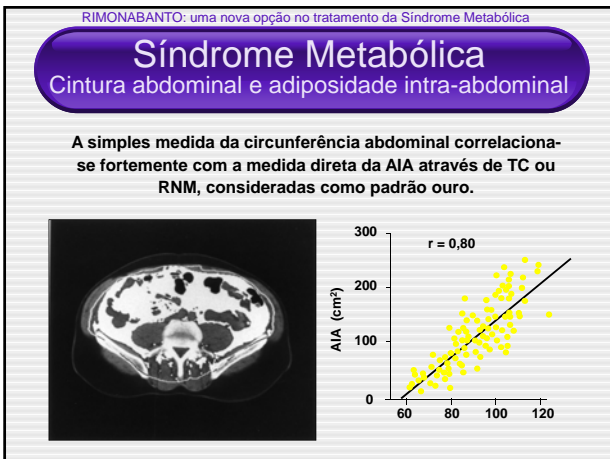
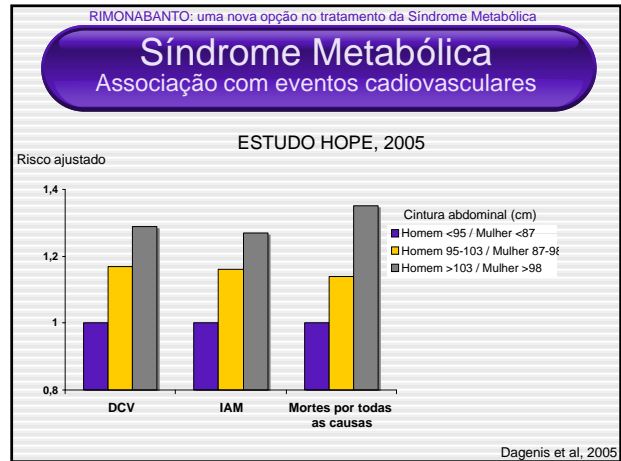
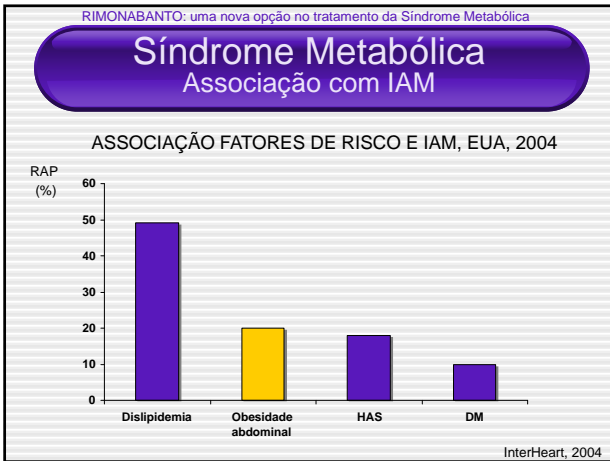
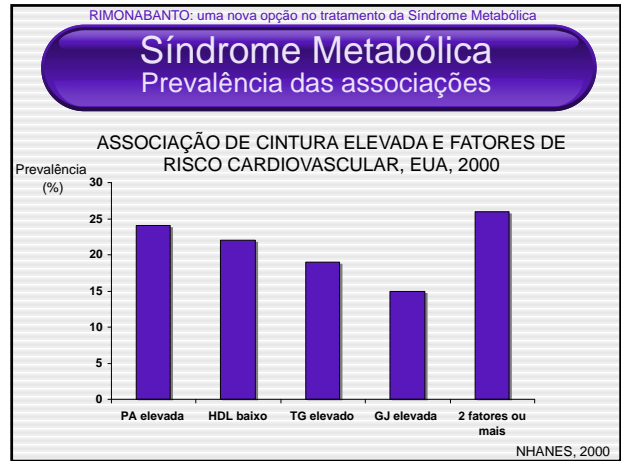
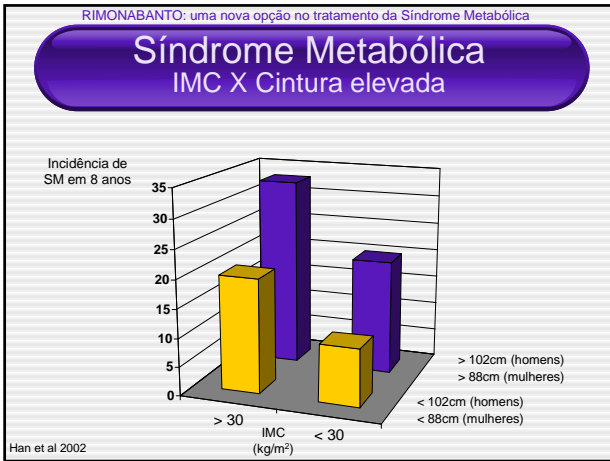


RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Síndrome Metabólica Critérios diagnósticos

- Aumento da cintura abdominal
- Acrescido de dois dos fatores:
 - ✓ ↑ Triglicérides (>150mg/dL)
 - ✓ ↓ HDL (Homens < 40mg/dL e Mulheres < 50mg/dL)
 - ✓ ↑ Glicemia de jejum (>100mg/dL)
 - ✓ ↑ PA (>130/85)





RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Síndrome Metabólica Cintura abdominal: Como medir?

- 1 Tire a camisa e afrouxe o cinto.
- 2 Posicione a fita métrica entre a borda inferior das costelas e a borda superior do osso do quadril.
- 3 Relaxe o abdome e expire no momento de medir.
- 4 Registre a medida.

RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

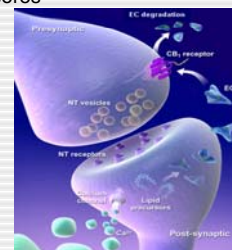
Sistema Endocanabinóide

- Identificado nos anos 90
- Sistema fisiológico endógeno
- Receptores
 - ✓ □ CB₁: Cérebro e tecidos periféricos
 - ✓ CB₂: Células imunes
- Regulação central e periférica de:
 - ✓ Balanço energético
 - ✓ Acúmulo de gorduras
 - ✓ Metabolismo de glicose e lípidos

RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Sistema Endocanabinóide

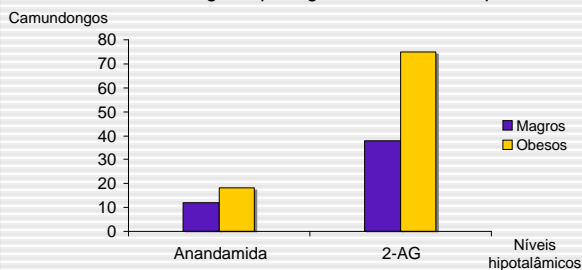
- Sintetizados sob demanda na célula pós-sináptica
- Ativam CB₁ pré-sinápticos, sendo degradados imediatamente
- Inibem a liberação de neurotransmissores
- São mensageiros retrógrados
- Hiperativação CB₁ em ratos
 - ✓ Ingestão alimentar excessiva
 - ✓ Acúmulo de gordura
 - ✓ Desequilíbrio metabólico



RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

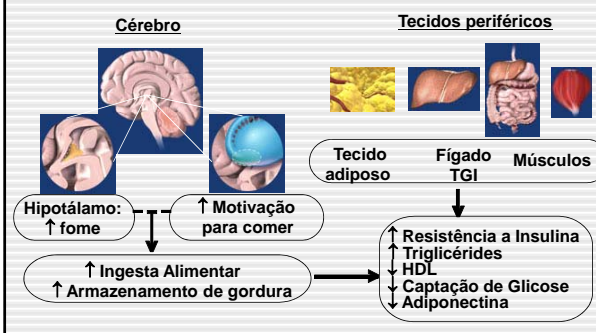
Sistema Endocanabinóide

Em camundongos hiperfágicos o SEC está hiperativado



RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Sistema Endocanabinóide



RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Rimonabanto

- Bloqueador seletivo dos receptores CB₁ centrais e periféricos
- Objetivo: reduzir múltiplos fatores de risco cardiometabólico
- Uso em camundongos com obesidade induzida
 - ✓ ↓ Ingestão alimentar
 - ✓ ↓ Peso corpóreo e adiposidade
 - ✓ ↓ Triglicérides
 - ✓ ↓ Insulina e ácidos graxos livres
 - ✓ ↑ HDL
 - ✓ Corrigiu a resistência à insulina



RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Rimonabanto Farmacocinética

- Rapidamente absorvido VO
- Alta ligação a proteínas plasmáticas
- Metabolizada pelo citocromo CYP3A
- Meia-vida final de 6-9 dias
- Eliminado na bile e eliminação renal desprezível
- Não se conhece fatores capazes de alterar exposição > 2X
- Dispensa quaisquer ajustes de dose
- Estudos *in vivo* não mostraram efeitos do rimonabanto sobre: midazolam, varfarina, digoxina e contraceptivos orais



RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Rimonabanto

Efeitos

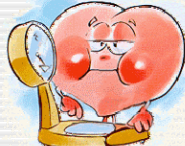
Local de ação	Mecanismo(s)	Efeitos sobre...
 Hipotálamo Núcleo <i>accumbens</i>	↓ Ingestão de comida	Peso corpóreo Circunferência abdominal
 Tecido adiposo	↑ Adiponectina ↓ Lipogênese	Dislipidemia Resistência à insulina
 Músculo	↑ Captação de glicose	Resistência à insulina
 Fígado	↓ Lipogênese	Dislipidemia Resistência à insulina
 TGI	↑ Sinais de saciedade	Peso corpóreo Circunferência abdominal

RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Rimonabanto

Em quem usar?

- Sobrepeso/obesos: IMC > 27kg/m²
- Obesidade abdominal
- Fatores de risco cardiometabólico
- ✓ IDEAL: Múltiplos fatores de risco cardiometabólico
- ✓ OBS: Não substitui estatinas, nem anti-hipertensivos, nem a mudança no estilo de vida



RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Rimonabanto

Em quem não usar?





- IMC < 27kg/m²
- IMC 27-29,9kg/m² sem fatores de risco
- Menores de 18 anos
- ✓ Grávidas ou em amamentação
- ✓ Insuficiência renal/hepática grave
- ✓ Depressão maior
- ✓ Uso de anti-depressivos



RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

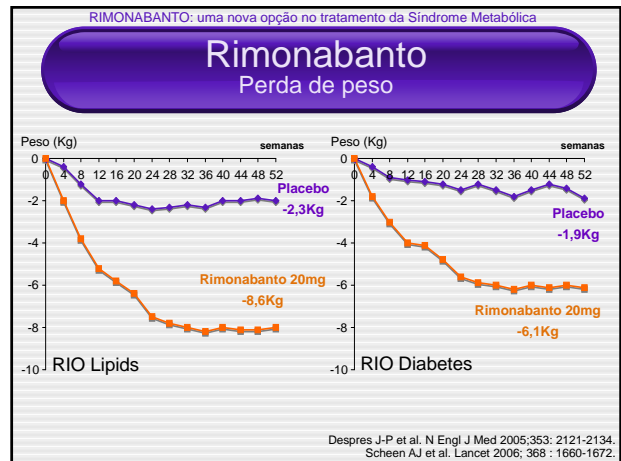
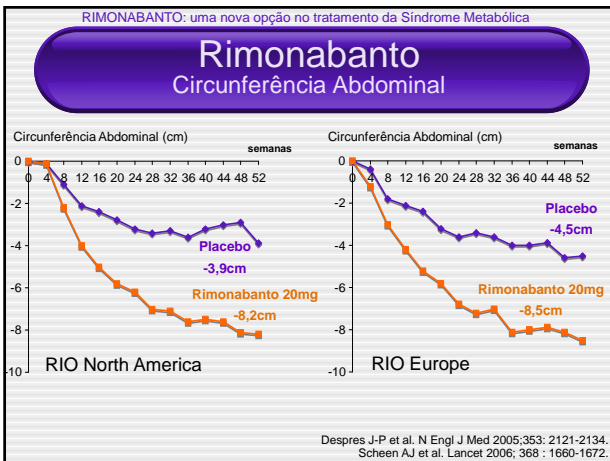
Rimonabanto

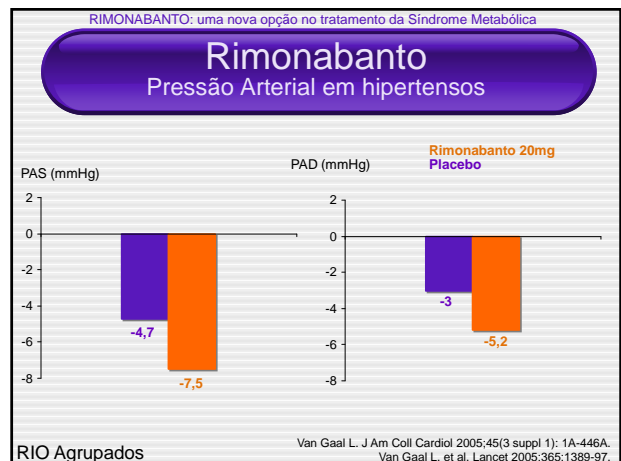
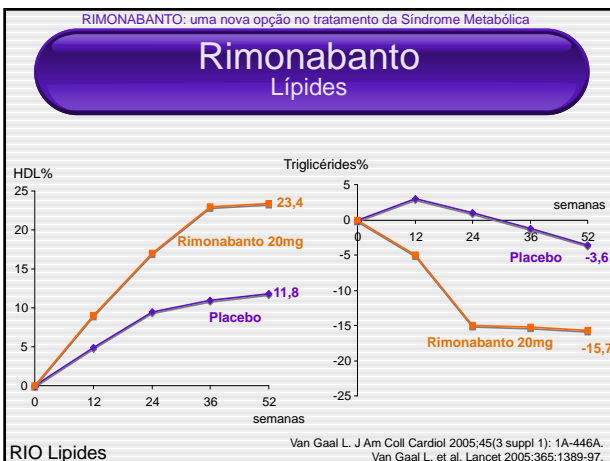
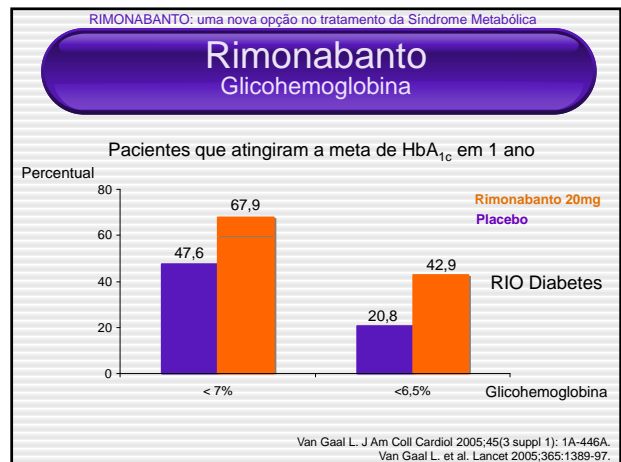
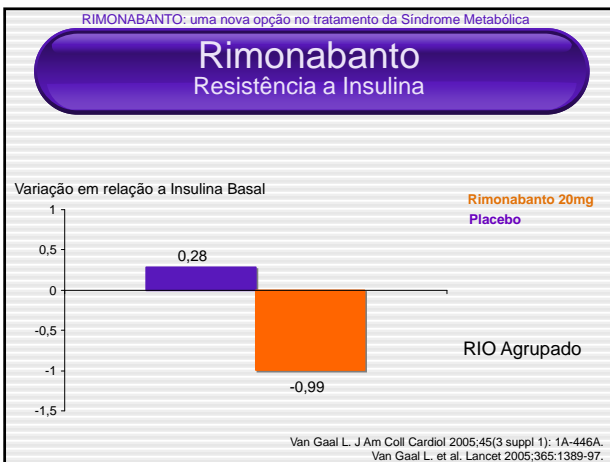
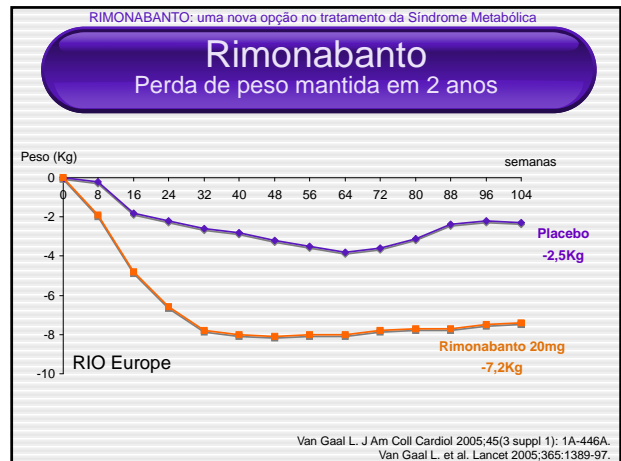
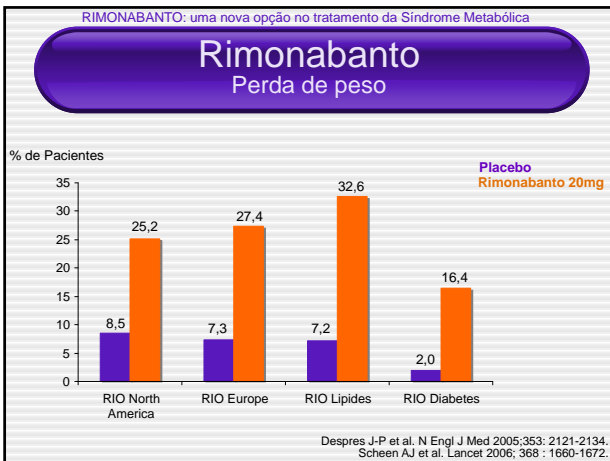
Estudo *Rimonabant in Obesity-RIO*

	 RIO NORTH AMERICA	 RIO EUROPE	 RIO LIPIDS	 RIO DIABETES
Dislipidemia (%)	62,7	60,8	100	55,7
Síndrome metabólica (%)	34,7	41,4	54,0	79,3
Hipertensão (%)	30,4	40,9	27,2	61,2

Obs.: Todos os pacientes reduziram 600kcal de suas dietas

Van Gaal L et al. Lancet 2005;365:1389-97.
Despres J-P et al. N Engl J Med 2005;353:2121-2134.
Pi-Sunyer FX et al. J Am Med Assoc 2006;295:761-775.
Scheen AJ et al. Lancet 2006; 368: 1660-1672.





RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Rimonabanto

Efeito independente da perda de peso

Resumo dos resultados da análise primária dos parâmetros metabólicos com e sem ajuste para a perda de peso corporal, média (EPM)

Parâmetro	Efeito global do tratamento β_1	Efeito independente da perda de peso β	% do efeito global não explicado pelo peso β/β_1
HDL-C (%)	8,0 (0,6)	3,6 (0,6)	45%
Triglicérides (%)	-14,0 (1,4)	-6,5 (1,4)	46%
HbA _{1c} (%)	-0,67 (0,007)	-0,37 (0,007)	55%
Insulina de jejum (μ U/mL)	-2,74 (0,48)	-1,34 (0,51)	49%
Adiponectina (μ g/mL)	1,5 (0,2)	0,85 (.21)	57%

Van Gaal L. J Am Coll Cardiol 2005;45(3 suppl 1): 1A-446A.
Van Gaal L. et al. Lancet 2005;365:1389-97.

RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Rimonabanto

Segurança Clínica

	1 Ano		2 Ano	
	Placebo (n=1602)	Rimonabanto (n=2503)	Placebo (n=466)	Rimonabanto (n=688)
Evento adverso	81,8 %	86,0 %	77,0 %	76,7 %
Evento adverso sério	4,2 %	5,9 %	5,4 %	4,5 %
Pacientes descontinuados	7,2 %	13,8 %	4,7 %	4,7 %

Van Gaal L. J Am Coll Cardiol 2005;45(3 suppl 1): 1A-446A.
Van Gaal L. et al. Lancet 2005;365:1389-97.

RIMONABANTO: uma nova opção no tratamento da Síndrome Metabólica

Rimonabanto

Aspectos Legais

- Liberado na Europa em julho de 2006
- Aprovado pela ANVISA em 26/04/2007
- FDA não liberou e exige mais estudos sobre os efeitos adversos psiquiátricos

