



MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: REVISÃO DA LITERATURA

Drugs used in the treatment of obesity: literature review

Ana Helena Lancellotti Nigro¹, José Paulo Galarza Escalera², Pedro Gabriel Cuch³, Pedro Martani Du Pasqueur Nunes⁴, Victor Ken Toyoda Toyama⁵, Rafael Guzella De Carvalho⁶, Francisco Sandro Menezes Rodrigues⁷

¹⁻⁷Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo, Brasil. ⁷Departamento de Bioquímica - Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

Resumo

A obesidade é uma doença de causa multifatorial com altas incidência e prevalência atualmente, no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura e o seu diagnóstico é feito através, principalmente, por meio do uso do Índice de Massa Corporal (IMC) cujo cálculo é realizado pela massa dividida pela altura ao quadrado. Valores de IMC acima de 30, geralmente, significam que o indivíduo está com algum grau de obesidade. No entanto, faz-se necessário avaliar com critério, uma vez que o IMC não diferencia o músculo de gordura, sendo muito importante assim avaliar a distribuição corporal. Dados publicados pelo Ministério da Saúde, em abril de 2017, demonstram que 1 em cada 5 pessoas, no Brasil, encontram-se acima do peso, o que demonstra que esta doença já adquiriu uma elevada relevância no país. Sabidamente, a obesidade em muitos casos está associada à hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias e resistência insulínica, quadro denominado de Síndrome metabólica. Assim, o tratamento de pacientes obesos com o intuito de diminuir sua massa de gordura se faz necessário para que sejam evitadas doenças causadas por estas alterações metabólicas como, por exemplo, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Além das mudanças de estilo de vida, a utilização de medicamentos para o tratamento de pacientes obesos é de extrema importância, por isso, este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão dos medicamentos utilizados na farmacoterapia de pacientes obesos.

Palavras-chave: Obesidade, Farmacoterapia, Uso On Label, Uso Off Label, Obesidade.

Abstract

Obesity is a disease with a multifactorial cause with high incidence and prevalence today in the world. According to the World Health Organization (WHO), obesity is characterized by excessive accumulation of fat and its diagnosis is made mainly through the use of the Body Mass Index (BMI) whose calculation is performed by the divided mass by height squared. BMI values above 30 generally mean that the individual is somewhat obese. However, it is necessary to evaluate with criteria, since the BMI does not differentiate the muscle from the fat, thus being very important to evaluate the corporal distribution. Data published by the Ministry of Health in April 2017 show that 1 in 5 people in Brazil are overweight, which demonstrates that this disease has already acquired a high relevance in the country. It is known that obesity in many cases is associated with hypertension, diabetes, dyslipidemia and insulin resistance, a condition called Metabolic Syndrome. Thus, the treatment of obese patients in order to reduce their fat mass is necessary to prevent diseases caused



by these metabolic changes, such as acute myocardial infarction and stroke. In addition to lifestyle changes, the use of medications for the treatment of obese patients is extremely important, therefore, this study aims to review the medications used in the pharmacotherapy of obese patients.

Keywords: Obesity, Pharmacotherapy, On Label Use, Off Label Use, Obesity.

Introdução

A obesidade é uma doença de alta prevalência na sociedade atual, principalmente em países desenvolvidos. Segundo o Ministério da Saúde, em abril de 2017, foi divulgado que 1 a cada 5 pessoas no Brasil estão acima do peso, demonstrando como está doença já está inserida no país. Essa é uma doença multifatorial, definida pelo excesso de gordura quando comparado com a massa magra que pode gerar diversas complicações metabólicas, como o aumento da pressão arterial, dos níveis de colesterol e triglicérides sanguíneos e gerar um aumento da resistência à insulina. Nesse aspecto, considerando os diversos fatores que causam a obesidade como o emocional, hábitos alimentares, hereditários e suas diversas complicações, torna-se difícil o tratamento da obesidade (GUERRA et al., 2016; DOS SANTOS et al., 2019).

A obesidade segundo à Organização Mundial de Saúde (OMC) é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura e é avaliado através do Índice de Massa Corporal (IMC) = $\text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$. Quando o valor está acima de 30 o indivíduo é caracterizado como obeso. Contudo, é importante avaliar com cuidado, já que o IMC não diferencia o músculo de gordura, sendo muito importante assim avaliar a distribuição corporal.

Outro método mais que ajuda na avaliação é a circunferência de quadril e cintura. Quando esses valores estiverem acima de 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres é um indicativo de diversas complicações da obesidade como a síndrome metabólica.

O uso de medicamentos para tratar da obesidade está cada vez mais frequente no século XXI devido às mudanças de hábitos alimentares como a disseminação de *fast foods*. Ademais é causada também por outros fatores como estresse, sedentarismo e abandono inadequado do tabagismo, que são comuns na sociedade atual. Outro motivo indiscutível do aumento do número de pessoas que desejam tratar da obesidade é o fato de que a sociedade contemporânea promove uma supervalorização corporal. Assim, neste contexto, houve um aumento significativo da procura por medicamentos para tratar a obesidade, porém deve haver um grande cuidado com seus usos pelos efeitos colaterais, indicações e contraindicações do próprio medicamento.

Objetivo

A pesquisa consiste em uma revisão de literatura para relatar a eficácia, uso e riscos dos medicamentos que podem ser utilizados para tratar a obesidade no Brasil.

Método

Realizada a revisão da bibliografia com busca pela Scielo e ANVISA, sendo utilizadas as palavras Obesidade anorexígenos, Obesidade Sibutramina, Obesidade Orlistat, Obesidade sertralina, Obesidade fluoxetina, Obesidade liraglutida, Obesidade semaglutida. Os artigos mais relevantes do uso medicamentos para tratamento da obesidade considerando o uso, mecanismo de ação e efeitos colaterais foram revisados e analisados até o dia 31/07/2021.



Revisão da Literatura

Anorexígenos

Em 2010 foi determinada pela ANVISA a suspensão dos anorexígenos pelos estudos científicos que acreditavam que esses medicamentos apresentavam mais riscos (especialmente os cardiovasculares dos medicamentos adrenérgicos como anfepramona, femproporex e mazindol) que benefícios, contudo a Câmara dos deputados aprovou o projeto de lei 2431/11 que impede a ANVISA de proibir a produção e comercialização de anorexígenos (ASCON/ANVISA, 2017).

Recentemente, no dia 14 de outubro de 2021, o Supremo Tribunal Federal (STF) declarou inconstitucional a Lei 13.454/2017 que autorizava a produção, comercialização e o consumo dos inibidores de apetite sibutramina, anfepramona, manzidol e pemproporex. (BRASIL, 2021)

Um uso muito recorrente desses anorexígenos no Brasil, são os anfetamínicos com a finalidade de insônia. Por exemplo, os caminhoneiros que utilizam esses medicamentos, também conhecidos como “rebite” para se manterem acordados, proporcionando diversos riscos à sociedade quando se trata no caso de segurança no trânsito. Outro uso comum de anfetaminas é o uso recreativo que promove diversos risco pelos seus efeitos colaterais que posteriormente serão citados (HALPERN et al, 2002).

Sibutramina

É um medicamento é indicado para gerenciamento de peso de indivíduos com IMC acima de 30 kg/m², sendo eficaz para o tratamento da obesidade e, em partes, da síndrome metabólica. A sibutramina age ocupando os receptores de noradrenalina e serotonina, inibindo seletivamente a recaptção de noradrenalina e de serotonina, porém sem ação sobre a monoaminoxidase (MAO) ou aumento da liberação de neurotransmissores. Assim a sibutramina provoca, respectivamente, uma queda do apetite e promove mais saciedade (29). Esse medicamento apresenta cerca de 14 horas de meia vida e pico de 1-4 horas. A dose permitida desse medicamento são 15mg/dia (BULASMED, Cloridrato de Sibutramina).

O uso do medicamento é contraindicado para indivíduos com IMC < 30kg/m²; crianças, adolescentes e pessoas acima dos 65 anos; pacientes com hipertensão alta, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva; diabetes mellitus tipo 2 com pelo menos 1 fator de risco; pacientes que utilizam outro medicamento de redução de peso com ação no sistema nervoso central; uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO); presença de transtornos alimentares como bulimia (BULASMED, Cloridrato de Sibutramina).

A sibutramina pode provocar aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, assim uma monitorização frequente dessas medidas é necessária durante o tratamento. Os efeitos adversos mais comuns foram constipação, insônia, rinite, faringite boca seca, delírios, tonturas, ansiedade, cefaleia e parestesia. Outros efeitos adversos menos frequentes como a hipertensão pulmonar e distúrbios hemorrágicos (afetando a hemostasia e função plaquetária) podem ser achados (FARIA et al., 2020). Segundo uma pesquisa que associa a obesidade com hipertensão com o uso da sibutramina, foi possível constatar a real eficácia da sibutramina em relação ao placebo. Nesta pesquisa randomizada, onde foram pesquisados 109 pacientes obesos, for possível verificar que dentre os pacientes que completaram o estudo, houve uma perda de 6,7% de peso dos pacientes com uso de sibutramina e 2,5% em pacientes no grupo placebo. Nesse mesmo estudo, constatou-se que mesmo com havendo o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca relatada na literatura, houve uma alteração dessa



medida no consultório, mas não no MAPA. Além disso, outra alteração que foi relatada foi a redução da massa ventricular esquerda (FARIA et al., 2020).

É importante relatar também a utilização prática de sibutramina associada com orlistat (ORL), já que ambos apresentem diferentes mecanismos de ação. Através de estudos, a associação de ambos os medicamentos apresentou uma perda de peso considerável e alta tolerância (HALPERN et al., 2002).

Anfepramona

Também conhecida como Inibex, é uma anfetamina que atua no sistema nervoso central. Sua via de administração são a via oral, intravenosa ou fumo, apresentando uma alta lipossolubilidade, assim tendo um efeito mais rápido. As vias intravenosa e fumo apresentam uma ação, praticamente, imediata, com duração de cerca de 4 horas, já a via oral apresenta um início do efeito após 10 minutos e dura 12 horas. A dose recomendada diária é de 120 mg (LUCCHETTA et al., 2017; DUARTE et al., 2020).

O mecanismo de ação consiste em simpatomiméticos de ação indireta, assim mimetizando os efeitos da noradrenalina (aumenta a liberação, reduz a recaptação e inibe a atividade da enzima MAO). Além disso, também há um aumento da dopamina e serotonina liberadas. Esse aumento da atividade sináptica estimula os núcleos hipotalâmicos laterais provocando inapetência, insônia, o aumento da sensação de energia e diversos outros efeitos como excitações psicomotoras. Outros efeitos no corpo são a midríase, taquicardia e aumento da pressão arterial (MOREIRA et al., 2015; LUCCHETTA et al., 2017).

A farmacocinética desse medicamento consiste na rápida absorção pelo trato gastrointestinal e atravessa a barreira hematoencefálica, potencializando assim sua ação no SNC. A anfetamina é biotransformada pela enzima p450 e cerca de 15% se ligam às proteínas plasmáticas (MOREIRA et al., 2015; LUCCHETTA et al., 2017).

As reações adversas comuns são insônia, agitação e em casos mais graves de intoxicação pode levar a alucinações, delírios, esquizofrenia e ataques isquêmicos transitórios por vaso espasmo, além de sinais como palidez, taquicardia, hipersensibilidade, anorexia, boca seca e midríase. Interações medicamentosas da anfepramona com outros medicamentos ou álcool podem elevar os riscos de efeitos colaterais, tolerância e dependência. Quanto maior o uso crônico desses medicamentos, pode levar à ocorrência de tolerância ao medicamento, provocando que o usuário aumente as doses para proceder com os mesmos efeitos do início do uso. Esse aumento indiscriminado do uso pode gerar diversas lesões no SNC. Ademais, a síndrome de abstinência, é muito comum, provocando um estado depressivo e de cansaço intenso, assim incapacitando que a pessoa realize tarefas cotidianas. Neste contexto, sabe-se que o tempo de uso indicado para que não haja riscos é de 8 a 12 semanas (MOREIRA et al., 2015; LUCCHETTA et al., 2017).

Segundo um estudo, que comparou a eficácia da anfepramona e mazindol com placebo de diversas pesquisas, a anfepramona foi relatada por apresentar uma perda de peso maior tanto em curtos períodos (<180 dias) como em longos períodos (>180 dias). Dentre os eventos adversos mais comuns para a anfepramona foram relatados sonolência e ressecamento de boca (LUCCHETTA et al., 2017).



Mazindol

O fármaco Mazindol é um derivado tricíclico, não anfetamínico, que tem ação no SNC, bloqueando a recaptação de noradrenalina nas terminações pré-sinápticas. É considerado um supressor do apetite tricíclico e possui ação similar aos antidepressivos desipramina e. Apresenta ação inibitória na recaptação da serotonina e norepinefrina e inibe a dopamina. Também inibe diretamente a atividade de neurônios sensitivos a glicose no hipotálamo lateral, resultando em uma inibição da secreção gástrica, que contribui para a supressão do apetite. No geral, os agentes anoréxicos podem também aumentar a atividade física e produzir efeitos metabólicos envolvendo o metabolismo dos carboidratos e gorduras para aumentar a lipólise; no entanto, estes efeitos são provavelmente secundários aos efeitos de supressão do apetite pelo fármaco. Apesar da sua estrutura química diferente, os efeitos farmacológicos do mazindol são semelhantes aos dos derivados anfetamínicos, suprimindo o apetite via modificação do metabolismo da nor e epinefrina, em oposição aos mecanismos serotoninérgicos. O mazindol parece bloquear a recaptação neuronal de epinefrina e a liberação sináptica da dopamina. O fármaco produz estimulação neuronal central similar aos derivados anfetamínicos, no entanto, a incidência de reações adversas é mais baixa que a das anfetaminas e não se sabe se estes efeitos estão relacionados ao mecanismo de ação do fármaco. O mazindol tem uma estrutura tricíclica e é capaz de potencializar os efeitos pressores das catecolaminas exógenas (LUCCHETTA 2017; DUARTE et al., 2020).

Em respeito às suas propriedades farmacocinéticas a absorção é feita após administração oral, o mazindol sofre lenta, mas completa absorção, atingindo concentrações séricas de 2,19 ng/mL após 8 horas de administração de uma dose oral única de 2 mg. A meia-vida de absorção é de 1 hora após administração oral. O pico plasmático se obtém em média entre 3 e 6 horas. Em relação ao metabolismo, a ligação às proteínas plasmáticas é de 77% e a meia-vida é de cerca de 10 horas. O mazindol é extensivamente metabolizado no fígado, principalmente por conjugação. Seus metabólitos são 5-(p-clorofenil)2, 5-diidro-5-hidroxi-3H-imidazol (2,1-a) isoindol-3-ona e 2-(p-clorobenzoil)-N-2-(aminoetil) benzamida, cuja atividade não foi determinada. Na eliminação cerca de 39% da substância é eliminada através dos rins em até 96h após administração de dose única oral de 2 mg. Menos de 10% da dose oral foi recuperada inalterada na urina. Após doses múltiplas de mazindol (1 mg, 3 vezes ao dia durante 5 dias), 61 % da dose foi encontrada na urina e fezes ao longo de 16 dias; A meia-vida de eliminação é de 30-50 horas. A meia vida de eliminação do principal metabólito do mazindol [2-(p-clorobenzoil)-N-2-(aminoetil)benzamida] é de 5,25 dias. A indicação desse medicamento seria para tratamento da obesidade em geral, principalmente nos casos de obesidade exógena, como coadjuvante a regimes de redução de peso baseados em restrição da ingestão alimentar. Com relação as precauções e advertências pode-se citar uma cautela na presença de hipertensão leve, doenças cardiovasculares não-sintomáticas, diabetes mellitus (pode ser necessário ajustar a dose dos medicamentos antidiabéticos), tireoidopatias, ansiedade, epilepsia ou outra desordem convulsiva. Na gravidez e lactação, não há estudos sobre o uso do mazindol, porém, o risco ao recém-nascido não pode ser excluído. Estudos em animais demonstraram evidência de aumento na ocorrência de danos fetais. As evidências sobre a utilização de mazindol durante a amamentação são inconclusivas e inadequadas quanto à determinação do risco ao lactente. Não se tem relatos de uso de mazindol em lactantes, nem conhecimento dos efeitos da exposição do lactente pelo fármaco no leite materno. Não se sabe se o mazindol afeta a quantidade e qualidade do leite materno. Considerando as demandas calóricas da lactante, o uso de anoréxicos durante a lactação não é aconselhável por causa da sua interferência com a adequada nutrição da mãe e do lactente. Com



relação as interações medicamentosas, os anorexígenos podem reforçar o efeito central dos estimulantes do SNC, dos hormônios tireoideanos, da amantadina, das catecolaminas exógenas; podem também atenuar os efeitos hipotensores de certos anti-hipertensivos (como a clonidina e a guanetidina). O uso concomitante de mazindol com antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, amoxapina, clomipramina) pode resultar no aumento dos efeitos anorexígenos pela liberação de norepinefrina, assim como hipertensão aguda ou outros feitos cardíacos. As reações adversas mais comuns seriam: Boca seca, constipação, nervosismo e insônia. Entre os efeitos cardiovasculares podem-se ver palpitações, taquicardia, hipertensão. Efeitos gastrintestinais: xerostomia, dor abdominal, constipação, diarreia. Efeitos endócrino-metabólicos: sensibilidade à insulina em pacientes com obesidade grave. Efeitos respiratórios: hipertensão pulmonar, dispneia, cardiomegalia (LUCCHETTA et al., 2017).

Com base em uma revisão sistemática e um ensaio clínico randomizado foi avaliado o uso de mazindol para o tratamento da obesidade ou sobrepeso conduziram um ensaio clínico randomizado controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança do uso de anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina e fluoxetina na redução de peso em mulheres obesas na pré-menopausa. As participantes receberam aleatoriamente anfepramona 75 mg (n = 28), femproporex 25 mg (n = 29), mazindol 2 mg (n = 29), sibutramina 15 mg (n = 30), fluoxetina 20 mg (n = 29) ou placebo (n = 29) ao dia durante 52 semanas. A alimentação e a atividade física foram encorajadas. Os desfechos primários foram alterações no peso corporal e a proporção de mulheres que obtiveram pelo menos 5% de perda de peso na semana 52 na população com intenção de tratar. A perda de peso foi superior ao placebo (3,1 ± 4,3 kg), com anfepramona (10,0 ± 6,4 kg, P < 0,01) e mazindol (7,4 ± 4,9 kg; P < 0,05). Dez (33,3%) mulheres perderam ao menos 5% do peso inicial com placebo, em comparação com 22 mulheres no grupo da sibutramina (73,3%; P < 0,01), 20 no grupo da anfepramona (71,4%; P 0,05). Todos os grupos com tratamento ativo tiveram mais eventos adversos em comparação com placebo (P < 0,01); a ansiedade foi mais frequente com anfepramona (P = 0,01); a irritabilidade ocorreu mais frequentemente com anfepramona e femproporex (P = 0,02). Os medicamentos anfepramona, sibutramina, femproporex e mazindol foram mais eficazes do que o placebo na redução de peso em mulheres pré-menopáusicas obeso, com um perfil risco-benefício satisfatório (SUPLICY et al., 2014).

Femproporex

Femproporex é um derivado de fenilisopropilamida (relacionado quimicamente à feniletilamina), biotransformando em anfetamina. Age diminuindo a ingestão alimentar por mecanismo noradrenérgico. Apresenta ação lipolítica e central nos centros hipotalâmicos reguladores do apetite. Sua indicação seria para o tratamento da obesidade. Seu uso seria oral, usando 20 a 25 mg/dia, fracionada em duas doses, administradas antes das refeições ou 20 mg/dia na forma de liberação lenta, administrada antes do desjejum (DUARTE et al., 2020).

Entre as reações adversas podem ser citadas boca seca, insônia, taquicardia, ansiedade, excitação, hipertensão arterial e pulmonar, constipação, vômitos, cefaleia. Em relação as precauções, o medicamento não deve ser administrado em pacientes com histórico de abuso de drogas, gestantes e mulheres em fase de amamentação. Deve ser administrado com cautela em paciente com hipertensão leve, disfunção renal e personalidade instável. Em crianças deve-se controlar principalmente altura e peso. Pacientes diabéticos devem ser monitorados frequentemente. A retirada do medicamento deve ser gradual quando o uso é prolongado e em altas doses. As interações com



outros anorexígenos produzem potencialização do efeito estimulante, com IMAOs existe o perigo de crise hipertensiva. Interfere no efeito dos medicamentos anti-hipertensivos podendo reduzir a eficácia destes. As contraindicações mais comuns seriam de pacientes com glaucoma, transtorno psiquiátricos, estados de agitação, histórico de abuso de drogas, alcoolismo, hipertensão arterial, arteriosclerose avançada hipertireoidismo, cardiopatia isquêmica severa, hipertensão pulmonar, gravidez, lactação. Não deve ser usado em crianças e idosos (LUCCHETTA et al., 2017).

Revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado que avaliaram o uso de femproporex no tratamento da obesidade e sobrepeso realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do femproporex para o tratamento da obesidade. Foram elegíveis ensaios clínicos controlados com placebo. Apenas quatro estudos foram incluídos. Um estudo randomizado controlado por placebo com femproporex foi encontrado nas bases eletrônicas e três estudos controlados (em periódicos não indexados), sendo um não randomizado, foram identificados por buscas manuais. Pacientes com comorbidades (cardiovasculares ou outras) foram excluídos em todos os estudos. A duração dos estudos foi de 40 a 364 dias, com doses de 20 a 33,6 mg/dia. Todos os estudos encontraram maior perda de peso entre pacientes tratados com femproporex, comparados aos que receberam placebo, mas o efeito foi modesto. O femproporex associado a dieta e exercício física causou reduções adicionais de peso de 4,7 kg (após um ano), 3,8 kg (após seis meses) e 1,55 kg (após dois meses), em média, em relação à dieta e exercício físico (PAUMGARTTEN, 2016; LUCCHETTA et al., 2017).

Topiramato

O Topiramato é um fármaco que pertence à classe dos anticonvulsivantes, que está registrado na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) com a finalidade de tratamento de epilepsias, crises epiléticas parciais (associadas ou não à síndrome de Lennox-Gastaut) e profilaxia da enxaqueca (LAINETTI et al., 2019).

O uso *off label*, ou seja, não considerado seguro e eficaz pela ANVISA, deste medicamento é para emagrecimento, visto que um dos seus efeitos adversos é a perda de peso (ZAROS, 2018).

Como o topiramato tem propriedades anticonvulsivantes, atua no Sistema Nervoso Central (S.N.C.), com múltiplos mecanismos de ação, como: potencialização da ação do GABA, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes que irá reduzir a excitabilidade elétrica das membranas, inibição da enzima anidrase carbônica e bloqueando o receptor AMPA (LAINETTI et al., 2019).

Em relação à farmacocinética do topiramato, as principais características são: administração oral, meia-vida de 20 horas, vários órgãos de eliminação, possui interações farmacológicas e ausência de ligação a proteínas e de metabólitos ativos. Os seus efeitos adversos principais são: sedação, perda de peso e parestesia (WHALEN et al., 2016).

À medida que o topiramato foi sendo utilizado no tratamento de epilepsias, observou-se a sua eficácia para perda de peso em pacientes com epilepsia e obesidade concomitantemente. Posteriormente, ensaios clínicos foram sendo realizados e demonstraram, de fato, a ação deste medicamento na perda de peso, principalmente a longo prazo. Até hoje, não há conclusões formuladas a respeito do mecanismo de ação da droga que tenha como efeito a perda de peso, embora a ideia mais aceita é que o antiepilético atue em uma região do cérebro que também seja responsável pela saciedade (KRAMER et al., 2010).

No entanto, apesar da capacidade de se utilizar um dos efeitos adversos do fármaco para tratamento de uma outra enfermidade, no caso a obesidade, um obstáculo apresentou-se: efeitos



colaterais do próprio topiramato, indesejáveis para o paciente. Conforme os resultados dos estudos, à medida que era aumentada a dose do anticonvulsivante aos pacientes, a porcentagem da perda de peso aumentava; por outro lado, a chance de se ter efeitos colaterais, sonolência/sedação e parestesia, aumentava também. Vale ressaltar que o fármaco apresenta um fator diferencial dos outros medicamentos anti-obesidade, verificado por um estudo que realizou meta-análise de ensaios clínicos randomizados, que é ausência da fase platô após 6 meses, propriedade interessante para o tratamento de uma doença crônica (KRAMER et al., 2010).

Na tentativa de reduzir estes efeitos, novos ensaios clínicos começaram a ser feitos, desta vez visando uma terapia combinada entre o topiramato e outra droga, com a perspectiva de se manter o antiepiléptico no tratamento da obesidade. Os resultados da combinação entre topiramato e fentermina foram satisfatórios no tratamento prolongado da obesidade (FARIA et al., 2010).

A fentermina é um supressor do apetite, que tem como mecanismo de ação a liberação de dopamina e norepinefrina e inibição da receptação destes, aumentando seus níveis de concentração no cérebro. Como consequência do aumento da norepinefrina, o corpo humano será estimulado e entrar no modo de fuga/luta, levando a diminuição do apetite. Com a associação da fentermina ao topiramato (Qnexa®), os efeitos estimulantes da fentermina sobre o S.N.C. serão antagonistas aos efeitos adversos gerados pelo topiramato, permitindo assim, um tratamento da obesidade sem os efeitos colaterais indesejados. Portanto, o Qnexa® apresentou-se mais tolerável na tentativa de emagrecimento do que o topiramato isolado (FARIA et al., 2010).

A respeito desta terapia combinada, algumas orientações precisam ser respeitadas. Esta associação é contraindicada para gestantes, e não se deve associar ambos os medicamentos com fármacos inibidores da enzima monoamina oxidase (IMAO) e com diuréticos não poupadores de potássio. O aumento da frequência cardíaca pode ser um efeito adverso resultante da combinação do topiramato e fentermina. O Qnexa® não está disponível no SUS.

Metformina

A metformina pertence à classe das biguanidas, fármacos hipoglicemiantes que são de primeira escolha no tratamento da diabetes mellito tipo 2 (DM2). A diabetes mellito (DM) é uma doença do metabolismo intermediário, que resulta em hiperglicemia crônica, podendo resultar em lesões graves a outros órgãos. A DM2 é caracterizada como um defeito na secreção ou ação da insulina; tendo relação com história familiar e hábitos de vida (WHALEN et al., 2016).

Este antidiabético está registrado na ANVISA, para tratamento da DM2 e como complemento para tratamento da DM tipo 1. Este medicamento está disponível no SUS.

Como a DM2 tem associação direta com obesidade e síndrome metabólica, a metformina tem efeito para perda de peso consequentemente, pois não estimula o apetite. O seu mecanismo de ação é pouco conhecido, porém estudos têm revelado relação com a enzima AMPK. O medicamento possui os seguintes efeitos bioquímicos: redução da produção da glicose hepática, aumento da captação de glicose e seu uso periférico, redução da absorção de carboidratos pelo intestino, aumento da oxidação de ácidos graxos e redução de LDL e VLDL. A hiperglicemia de um paciente portador de DM2 ocorre principalmente pela glicose produzida em excesso, pela gliconeogênese no fígado. A metformina irá atuar reduzindo essa taxa de gliconeogênese hepática, atuando na inibição do complexo I da cadeia respiratória da mitocôndria (RANG et al., 2016).

Na comunidade científica, existe um debate se a metformina atua direta ou indiretamente a enzima AMPK, em decorrência da sua ação na cadeia respiratória. No entanto, é um fato que o



fármaco associado com mudança de estilo de vida têm uma relação com esta enzima, responsável pela regulação do metabolismo. A enzima regula o metabolismo aumentando a captação de glicose pelo músculo, principalmente pela translocação do GLUT-4, e aumentando também, a sensibilidade à insulina (JUNIOR et al., 2007; CWYNAR-ZAJĄC, 2021).

A farmacocinética da metformina é caracterizada por: administração oral, meia-vida de 3 horas, ausência de metabólitos ativos em humanos, eliminação de forma inalterada na urina. Os seus efeitos adversos mais comuns são: diarreia e náuseas. O medicamento é contraindicado para pacientes que tenham doença renal, hepática, pulmonar hipóxica ou choque; devido a chance de desenvolverem acidose láctica (CWYNAR-ZAJĄC, 2021).

Orlistat (ORL)

O fármaco ORL é um análogo da lipstatina, sendo um inibidor de lipases gastrintestinais que se liga de maneira irreversível no sítio ativo dessas enzimas, através de ligações covalentes; as lipases são enzimas que catalisam a remoção hidrolítica de ácidos graxos dos triglicérides, gerando assim ácidos graxos livres e monoglicérides que são formas absorvíveis. O local de ação é exercido na cavidade gástrica e no lúmen do intestino delgado, onde ocorre inativação de lipase gástrica e lipase pancreática e assim impede a hidrólise de triglicérides para que não ocorra a absorção de gordura (MENEZES-RODRIGUES et al., 2018).

Mais de 30% das gorduras ingeridas de forma exógena, com a ação do ORL não são absorvidas, dessa forma se comprova a utilização direcionada do fármaco para o tratamento da obesidade. É administrado via oral com baixa absorção pelo trato gastrointestinal, possui alta ligação com lipoproteínas plasmáticas (superior a 99%), a principal via de eliminação são as fezes; sua biotransformação é feita na parede gastrointestinal e possui uma meia vida de aproximadamente 8 horas. A indicação terapêutica é voltada para pacientes com IMC igual ou superior a 30kg/m ou pacientes com IMC igual ou superior a 28 kg/m² associado a fatores de risco prévios; a administração com ORL só deve iniciar se o paciente estiver a pelo menos 4 semanas seguidas com dieta hipocalórica e com uma perda de peso próximo de 2,5 Kg. A posologia é uma capsula de 120 mg que deve ser tomada durante ou até uma hora após cada refeição principal. É comprovado que ORL não possui efeito no sistema nervoso central e, portanto, não interfere na regulação do apetite; também a estudos que mostram a associação da perda de peso com redução significativa na pressão arterial sistólica e diastólica (MANCINI et al., 2002).

Em relação a obesidade um estudo randomizado e duplo cego que tinha como finalidade avaliar a eficácia e segurança do ORL no controle de peso em jovens de 12 até 16 anos, foi realizado durante 54 semanas nos Estados Unidos e Canadá com 539 adolescentes obesos; a intervenção era 120mg por dose de ORL (n= 357) ou placebo (n = 182) três vezes ao dia por um ano, e junto uma dieta hipocalórica, exercício físico e terapia comportamental. Os desfechos primários esperados consistiam em : mudança no IMC, alteração na circunferência de cintura e quadril, perda de peso, mudanças nas medidas de lipídios e alteração na resposta de insulina e glicose ao teste oral de glicose; os resultados mostraram que houve redução do IMC no grupo ORL e placebo até a 12 semana, porém até a última semana o grupo ORL reduziu o IMC em 0,55 enquanto o grupo placebo teve aumento de 0,31 (P= 0,001),ao final do estudo o peso do grupo ORL aumentou 0,53 Kg enquanto que placebo teve aumento de 3,14Kg (P <0,001) (CHANOINE et al, 2005).

Os eventos adversos leves e/ou moderados acometeram de 9% a 50% do grupo ORL e 1% a 13% do grupo placebo; com os resultados retirados deste estudo foi comprovado que ORL associado



a dieta hipocalórica, exercício físico e modificação no estilo de vida consegue atingir os desfechos primários esperados em indivíduos obesos, ao se comparar com placebo. Embora o grupo do medicamento tenha apresentado mais eventos adversos, a sua eficácia e segurança foram comprovadas; sendo que os eventos adversos mais comuns são: fezes gordurosas, incontinência fecal, flatulência, desconforto abdominal, manchas oleosas ao defecar e aumento da defecção (VICTOZABULA, ORL).

Outro estudo foi de coorte retrospectivo observacional que avaliou a eficácia de ORL e Liraglutida em pacientes com sobrepeso, obesidade e com dificuldade na perda de peso, após iniciar mudanças no estilo de vida. O método consistiu em comparar resultados clínicos em pacientes adultos com IMC maior ou igual a 30 Kg/m² e pacientes com IMC igual ou superior a 27 Kg/m² que não conseguiram perder pelo menos 5% de peso após 6 meses e possuem alguma comorbidade; sendo avaliados em até 6 meses tendo como desfecho primário: alteração do peso em relação a linha de base, proporção entre os dois grupos com adultos que perderam pelo menos 5% de peso, e diferenças na “WL” nos dois grupos. Foram incluídos 500 pacientes, sendo 400 com ORL (média de idade em 47 anos e de peso em 107,08 Kg) e 100 adultos no grupo Liraglutida (média de idade 51,9 anos e de peso 105,1 Kg), os resultados em ambos grupos foram: a redução significativa de peso, glicose plasmática em jejum, pressão arterial sistólica, concentração de LDL colesterol e baixa densidade de transaminases durante 7 meses; a perda de peso foi maior com liraglutida (7,7 Kg) ao se comparar com ORL (3,3 Kg), também entorno de 64,7% dos usuários de liraglutida perderam pelo menos 5% do seu peso enquanto que o 27,4% do grupo ORL perderam 5% do peso inicial. As taxas de pré diabetes reduziram com maior impacto com a liraglutida ao comparar-se com ORL, portanto a liraglutida se mostrou mais eficiente em reduzir fatores de risco associados a obesidade (GORGOJO-MARTINEZ, 2019).

Liraglutida

A liraglutida é um fármaco da classe farmacológica incretinomiméticos, um análogo sintético da incretina GLP-1, que possui estrutura idêntica ao GLP-1 nativo. Seu mecanismo de ação consiste em ativar receptores GLP-1 (receptores acoplados à proteína-G) encontrados na membrana plasmática das células beta pancreáticas, células do coração, rins, pulmões, e sistema nervoso central. Com a ligação do agonista ao se ativar os receptores da GLP-1 ocorre a lentificação do esvaziamento gástrico, oculta a glicemia pós-prandial; diminui glicemia de jejum; eleva a primeira fase de secreção de insulina após ingestão de alimentos; diminui a secreção do glucagon; aumenta a secreção de insulina dependente de glicose e diminui o apetite. A liraglutida promove o aumento da saciedade e redução da ingestão de alimentos por dois mecanismos: aumentar a concentração pós-prandial de leptina e promover retardo no esvaziamento do estômago. Uma das maneiras de otimizar o tratamento em pacientes diabéticos consiste na ação do mecanismo da saciedade, através do sistema nervoso central, causando a redução de apetite e o aumento da concentração pós-prandial de leptina; partir desses dois mecanismos resultam na perda de peso corporal (NERES et al., 2019).

A ação de emagrecimento da liraglutida é uma junção entre ações sobre o sistema nervoso central (sobretudo o hipotálamo) e sobre o trato gastrointestinal, pois é um fármaco 97% homólogo ao hormônio do GLP-1; sendo que receptor de GLP-1 se encontra em diversas áreas do cérebro que regulam o apetite; o GLP-1 é liberado a partir de células G no intestino, que pode reduzir o apetite através dos nervos aferentes sensoriais, sinalizando o cérebro a sensação de saciedade. Com os avanços no tratamento da obesidade, a liraglutida pode ser usada com essa finalidade porque tem



efeitos sobre a o “sistema de fome e saciedade” processo que se inicia através do hormônio orexígeno, Grelina; sendo formado no estômago e intestino e que em situações pré-prandiais apresenta altas concentrações. O modo pelo qual a saciedade é obtida envolve vários estímulos, um deles ocorre por meio do hormônio anorexígeno Leptina que promove quantificação de gordura corporal e a saciedade; produzida na placenta, estômago (em pequenas quantidades), sendo de maior produção no tecido adiposo (NERES et al., 2019).

Um estudo feito na Europa, utilizou a liraglutida, placebo e ORL durante 20 semanas, quando 564 pessoas obesas e sem diabetes, foram submetidas a receber doses da liraglutida, também acima da utilizada no tratamento da DM2; visto que as pessoas que receberam a dose de 3,0 mg de liraglutida obtiveram 76% na perda do peso, já os pacientes que utilizaram ORL alcançaram 44% na perda peso. Além de diminuir hemoglobina glicada, glicemia de jejum e pressão arterial, observou-se também a melhora no bem-estar. Ainda dentro desse estudo, os indivíduos que receberam doses de 1,2; 1,8; 2,4 e 3,0 mg de liraglutida, respectivamente, por dia, obtiveram perda de peso de 4,8; 5,5; 6,3 e 7,2 kg, respectivamente. Aqueles tratados com ORL 120mg, três vezes ao dia, perderam 4 kg. E com placebo 2,8 kg. Percebe-se que o efeito redutor de peso que a liraglutida proporciona é semelhante ao de outros fármacos, por exemplo, a anfepramona. Outro estudo realizado em 27 países, com 3.731 participantes obesos ou acima do peso, com duração de 56 a 68 semanas dependendo do seu índice de massa corporal, sendo 2.254 pré-diabéticos com tratamento de 160 semanas. Utilizou-se liraglutida 3mg ou placebo, uma vez ao dia, onde a liraglutida causou perda de peso superior a 10% no final da 50ª semana e de forma mais significativa no final da semana de número 160, comparando-se com o placebo. A liraglutida mostrou-se eficiente na perda ponderal, reverter o quadro de pré-diabete e diminuir risco de indivíduos pré-diabéticos desenvolverem diabetes tipo 2. Já em um estudo, feito em nove países com duração de 56 semanas, participaram 846 pessoas com obesidade, sobrepeso e diabetes mellitus tipo 2; eles receberam liraglutida de 1,8 mg, 3,0mg ou placebo, uma vez ao dia, associados ao seu tratamento com antidiabéticos, exercícios físicos e dieta. A perda de peso alcançada ao final dessas 56 semanas foi de 6,5 kg com 1,8 mg de liraglutida, 8,8 kg na liraglutida com 3,0 mg de liraglutida e de 3,0 kg no grupo placebo (NERES et al., 2019).

A liraglutida é administrada por injeção subcutânea uma vez ao dia, a absorção é lenta, atingindo a concentração máxima de 8 a 12 horas após a dose, sendo que a concentração máxima estimada de liraglutida foi de 9,4 nmol/L para uma dose única subcutânea de 0,6 mg enquanto que doses de 1,8 mg de liraglutida, a concentração média é aproximadamente 34 nmol pode ser administrada no abdome, na coxa ou parte superior do braço; sua biodisponibilidade é de aproximadamente 55%. A liraglutida liga-se amplamente às proteínas plasmáticas (> 98%), é metabolizada endogenamente, porém não apresenta nenhum órgão específico como via principal de eliminação; depuração média após a administração subcutânea de uma dose única é de aproximadamente 1,2 L/h, com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 13 horas. As reações adversas mais comuns são: infecção do trato respiratório superior, hipoglicemia, anorexia, perda de apetite, cefaleia, frequência cardíaca aumentada, vômito, dispepsia, dor abdominal superior, constipação, gastrite, distensão abdominal, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico e eructação. Já reações adversas raras incluem: insuficiência renal aguda, mal-estar, pancreatite, prurido, urticária e reação anafilática (NERES et al., 2019).



Semaglutida

A Semaglutina é um fármaco da classe dos incretinomiméticos, um análogo sintético da incretina GLP-1, que aumenta a produção de insulina e diminuição do glucagon. Tem apresentado efeitos importantes no controle do peso corporal e glicemia, sendo bastante eficaz na diabetes tipo 2. Seu mecanismo é semelhante à Liraglutida, que também é análogo à incretina GLP-1 (KUSHNER et al., 2020). Assim como a liraglutida, previamente citada, a semaglutida atua ativando os mesmos receptores GLP-1, localizados nas membranas plasmáticas de células beta pancreáticas, pulmão e SNC (NERES et al., 2019).

Em um estudo randomizado realizado no Canadá teve como foco a terapia da Semaglutida para diabetes tipo 2, abordando a otimização dos fatores de risco cardiovasculares, incluindo hiperglicemia, obesidade, hipertensão e dislipidemia. Foi iniciado com dosagem de Semaglutida de 0,25 mg, uma vez por semana por 4 semanas, em seguida a 1,0 mg uma vez por semana se necessário maior controle glicêmico. A escolha da dosagem gradual reduz risco de eventos adversos gastrointestinais, embora a ocorrência de náuseas, vômitos e diarreia sejam comuns no início da terapia (GOLDENBERG et al., 2019).

Foi demonstrado que a adição da Semaglutida como agente anti-hiperglicêmico na diabetes tipo oferece uma forte redução da hemoglobina glicada e perda de peso, através de uma variedade de terapias de fundo. Assim como a segurança cardiovascular, a dose semanal conveniente, pode ter um possível benefício cardiovascular com aqueles com doença cardiovascular já estabelecida. Pode ser utilizado num espectro de pacientes com diabetes tipo 2, em prevenção primária e secundária, como monoterapia com dieta e exercício quando a metformina é inadequada, ou como um suplemento de primeira linha à metformina isoladamente ou como suplemento à metformina mais sulfonilureia ou insulina basal (GOLDENBERG et al., 2019). Além disso, outros efeitos que o medicamento apresenta incluem o esvaziamento gástrico; diminuição da albuminúria e redução a inflamação renal. (VIKAS, 2020).

Em comparação com a Liraglutida, que demonstra um efeito benéfico em relação ao sistema cardiovascular, incluindo enfarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, bem como a morte por doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em comparação com placebo, em pessoas com risco cardiovascular elevado (Knudsen et. al, 2019).

Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina

A serotonina age como reguladora do apetite e da escolha de macronutrientes. Concentrações altas de serotonina nos núcleos hipotalâmicos mediais levam à redução do apetite e à preferência por alimentos protéicos. Mas baixos níveis dela fazem um aumento do apetite e preferência por hidratos de carbono. Por isso, ela tem um papel anorexígeno, embora seu efeito na perda de peso a longo prazo não tenha sido demonstrado (PEIXOTO et al., 2008).

A fluoxetina e a sertralina são citadas como úteis no tratamento de estados depressivos associados com a obesidade, mas adverte-se que não podem ser consideradas agentes anti-obesidade. Os inibidores seletivos de recaptção da serotonina são apenas indicados para o tratamento de obesos com síndromes depressivas (COUTINHO et al., 2000).

Essas drogas citadas pelo Consenso Latino Americano de Obesidade e pelo Consenso Brasileiro de Diabetes, na intervenção coadjuvante ao tratamento anti-obesidade. Nos Estados Unidos, essas drogas ainda não foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso na perda de peso (PEIXOTO et al., 2008).



Apesar do comprovado efeito da fluoxetina na diminuição do apetite em pacientes depressivos, é observado um efeito é transitório, havendo pequena perda de peso nas primeiras semanas de uso e a efeito contrário após esse período. Este dado é relevante para que o período de uso destas drogas, com fins de perda ponderal, seja prescrito de maneira que atenda a este objetivo. Além disso, devem-se reforçar os resultados ainda incertos e a cautela necessária sobre o uso de drogas antidepressivas no tratamento farmacológico da obesidade (PEIXOTO et al., 2008).

Os autores sugerem a realização de estudos controlados em pacientes obesos e depressivos que utilizam os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina, já que o transtorno depressivo, por si só, possui características que podem influenciar no peso e a obesidade pode dificultar a adesão ao tratamento farmacológico (PEIXOTO et al., 2008).

Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco que pertence à classe das anfetaminas. Após a administração por via oral e absorção, a molécula da lidexanfetamina sofre hidrólise enzimática liberando um resíduo de L-lisina e o metabólito ativo denominado dextroanfetamina, que é o responsável pelo efeito farmacológico da droga. O mecanismo de ação está relacionado a inibição da recaptação de dopamina e norepinefrina no neurônio pré-sináptico o que promove o aumento dessas monoaminas no espaço extraneuronal (BLICK & KEATING, 2007).

Inicialmente, a lisdexanfetamina foi indicada para o tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em que diferentes estudos clínicos randomizados demonstraram sua efetividade, boa tolerância e segurança em crianças, adolescentes e adultos (ADLER et al., 2008; COGHILL et al., 2013). Os efeitos adversos mais comuns relatados foram são boca seca, irritabilidade, insônia, agitação, ansiedade, labilidade emocional, cefaleia, taquicardia e perda de peso (BIEDERMAN et al., 2007; COGHILL et al., 2013). Em estudo clínico randomizado conduzido por McElroy e colaboradores (2015) foi demonstrada a eficácia e segurança do uso terapêutico dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) moderada a grave. A TCAP é um transtorno comportamental caracterizada por episódios com consumo exagerados de alimentos com sensação de perda do controle e que está associada ao desenvolvimento da obesidade e transtornos psiquiátricos e pode ser um fator que predispõe ao desenvolvimento de síndrome metabólica.

Em 2018, a ANVISA aprovou o uso da lidexanfetamina para o tratamento TCAP. Apesar disso, a evidência sobre o mecanismo de ação ainda é muito limitada e pouco se sabe sobre como o lisdexanfetamina atua para melhorar os sintomas da compulsão alimentar. Atualmente, sugere-se que a lisdexanfetamina pode reduzir a compulsão alimentar por uma combinação de efeitos no apetite/saciedade, recompensa e processos cognitivos, incluindo atenção e impulsividade/inibição, que são mediados por mecanismos de catecolaminas e serotonina nas vias neuronais. Dessa forma esse medicamento contribuirá tanto para redução dos sintomas do TCAP quanto para a perda de peso corporal (FORNARO et al., 2016).

Conclusão

Além da utilização de medicamentos com ação cientificamente comprovada, o tratamento de pacientes obesos deve incluir mudanças nos hábitos de vida no intuito de diminuir sua massa de gordura para que sejam evitadas doenças causadas por estas alterações metabólicas como, por exemplo, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.



Referências

ADLER LA, GOODMAN DW, KOLLINS SH, WEISLER RH, KRISHNAN S, ZHANG Y, BIEDERMAN J; 303 STUDY GROUP. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal Clinical Psychiatry* v. 69, n. 9, pag.1364-1373, 2008.

ANVISA. Sibutramina e remédios para emagrecer: entenda. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-

[1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3423550&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=sibutramina-e-remedios-para-emagrecer-entenda](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3423550&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=sibutramina-e-remedios-para-emagrecer-entenda) >. Acesso em 17/07/2020

ASCON/ANVISA Medicamentos liberados por lei trazem risco à saúde. 2017. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-lei-que-libera-anorexigenos-e-inconstitucional/219201/pop_up?inheritRedirect=false

BIEDERMAN J, KRISHNAN S, ZHANG Y, MCGOUGH JJ, FINDLING RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (nrx-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase iii, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* v.29, pag. 450-463, 2007.

BLICK SKA, KEATING GM. Lisdexamfetamine. *Pediatric Drugs*, v. 9, pag. 129–135, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decisão do STF sobre a constitucionalidade da Lei 13.454/2017 (sobre anorexígenos). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/decisao-do-stf-sobre-a-constitucionalidade-da-lei-no-lei-13-454-2017-sobre-anorexigenos>. Acesso em 18/10/2021.

CWYNAR-ZAJĄC ŁUCJA. Metformin - a new approach. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021, v. 27, n. 2, pag. 134-140.

CHANOINE JP, HAMPL S, JENSEN C, BOLDRIN M, HAUPTMAN J. Effect of orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents, *Jama*. 2005, v. 293, n. 23: 2873-2883.

COGHILL D, BANASCHEWSKI T, LECENDREUX M, SOUTULLO C, JOHNSON M, ZUDDAS A, ANDERSON C, CIVIL R, HIGGINS N, LYNE A, SQUIRES L. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*.2013, v. 23, n. 10, pag. 1208-1218.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Uso off label do topiramato. CRF SP. São Paulo, 2014

COUTINHO, W.F; CABRAL, M.D. A farmacoterapia da obesidade nos consensos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000, v. 44, n.

DUARTE APNB, GOVATO TCP, DE CARVALHO RG, PONTES-JUNIOR LCB, RODRIGUES CL, SANTOS GMP, NICOLAU LAD, FERRAZ RRN, MENEZES-RODRIGUES FS. Uso de anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina no tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade: análise farmacológica e clínica. *International Journal of Health Management Review*. 2020, v. 6, n. 2.

FARIA, A.N.; FILHO, F.F.; LERÁRIO, D.D.G.; KOHLMANN, Nárcia; FERREIRA, S.R.G; ZANELLA, M.T. Efeitos da Sibutramina no Tratamento da Obesidade em Pacientes com Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2002, v. 78.



- FORNARO M, SOLMI M, PERNA G, DE BERARDIS D, VERONESE N, ORSOLINI L, GANANÇA L, STUBBS B. Lisdexamfetamine in the treatment of moderate-to-severe binge eating disorder in adults: systematic review and exploratory meta-analysis of publicly available placebo-controlled, randomized clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.*v.12, pag. 1827-36, 2016
- GRANDA-LOBATO P, PEDRAZA-NIETO L, APARICIO-HERNÁNDEZ R, GARCÍA-LUQUE A. Evaluación positiva de medicamentos: enero, febrero y marzo de 2020. *Sanid. Mil.* 2020, v. 76, n. 3, pag. 173-176.
- GOLDENBERG RM, STEEN O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2019, v. 43, n. 2, p. 136-145.
- Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, Serrano-Moreno C, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study, Epub. 2019.
- GUERRA CG, FERRAZ RRN, NASCIMENTO MA, BARNABÉ AS, FORNARI JV, ERRANTE PR, RODRIGUES FSM. Prevalência de sobrepeso e obesidade em discentes de uma instituição de ensino superior da região metropolitana paulista. *Saúde em Foco*, 2016,
- JÚNIOR, AUGUSTO CÉZAR; UGOLINI, MICHELLE; SANTOMAURO, ANA TERESA; SOUTO, RICARDO. Metformina e AMPK: Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. Artigo Científico (Disciplina de Bioquímica) – Faculdade de Medicina do ABC, São Paulo, 2007.
- KRAMER, C K; LEITÃO, C B; PINTO, L C; CANANI, L H; AZEVEDO, M J; GROSS, J L. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Artigo Científico – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (divisão de Endocrinologia) - Porto Alegre, 2010
- LAINETTI V, GOVATO TCP, GEHRKE F, ERRANTE PR, LEMOS VA, FERRAZ RRN, MENEZES-RODRIGUES FS. Uso de topiramato na profilaxia da enxaqueca: revisão da literatura. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa.* 2019, v. 16, n. 43.
- LIMA, MARIANA VIDOLIN DE. Estratégias para o tratamento farmacológico da obesidade no Brasil: Revisão sistemática da literatura para análise econômica sob perspectiva privada. São Paulo, 2017.
- LUCCHETTA RC, RIVEROS BS, PONTAROLO R, RADOMINSKI RB, OTUKI MF, FERNANDEZ-LLIMOS F, CORRER CJ. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of amfepramone and mazindol as a monotherapy for the treatment of obese or overweight patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2017, v. 72, n. 5, pag. 317-324.
- Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019, v. 10, n. 155.
- HALPERN, A.; MANCINI M. C. Tratamento Farmacológico da Obesidade. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia.* 2002, v. 46, n. 5.
- MALTA DC, ANDRADE SC, CLARO RM, BERNAL RT, MONTEIRO CA. Trends in prevalence of overweight and obesity in adults in 26 Brazilian state capitals and the Federal District from 2006 to 2012. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17 Suppl 1:267-76.
- McELROY SL, HUDSON JI, MITCHELL JE, WILFLEY D, FERREIRA-CORNWELL MC, GAO J, WANG J, WHITAKER T, JONAS J, GASIOR M. Efficacy and safety of lisdexamfetamine for treatment of adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, v. 72, n.3, pag. 235-246, 2015.



MENEZES-RODRIGUES FS, ERRANTE PR, FERREIRA RM, TAVARES JGP, PAULA L, ARAÚJO EA, GOVATO TCP, TIKAZAWA EH, REIS MDCM, LUNA-FILHO B, FERRAZ RRN, OLIVEIRA-JÚNIOR IS, TAHA MO, CARICATI-NETO A. Cardioprotective effect of lipstatin derivative orlistat on normotensive rats submitted to cardiac ischemia and reperfusion. *Acta Cir Bras*. 2018, v. 33, n. 6, pag. 524-532.

MOREIRA, Francielly; ALVES, A. A. Utilização de Anfetaminas como Anorexígenos Relacionados com à Obesidade. *Revista Científica da FHO|UNIARARAS* v. 3, n. 1/2015.

NERES, M S; NETTO, P A; GUSMÃO, R V. A liraglutida no tratamento da obesidade. *Artigo Científico - Faculdade Unidas de Campinas - Goiânia*,2019.

PAUMGARTTEN FJ, PEREIRA SS, de OLIVEIRA AC. Safety and efficacy of Femproporexfor obesity treatment: a systematic review. *Rev Saude Publica*. 2016, v. 50, n. 25.

PEIXOTO, H.G.E; VASCONCELOS, I.A.L; SAMPAIO, A.N.M; ITO, M.K. Antidepressivos e alterações de peso corporal. *Rev. Nutr*. 2008, v. 21, n. 3, pag.

SANTOS RAF, SARDINHA LS, ERRANTE PR, RODRIGUES FSM, FERRAZ RRN, LEMOS VA. Relações entre exercício físico, obesidade e sintomatologia depressiva. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*. 2019, v. 16, n. 43.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritimo SBD 2019.

SUPLICY H, BOGUSZEWSKI CL, DOS SANTOS CM, DO DESTERRO DE FIGUEIREDO M, CUNHA DR, RADOMINSKI R. A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2014, v. 38, n. 8, pag. 1097-103.

VIKAS S S; LISA D; Jacinthe B; David Z C. Making a case for the combined use of SFLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists for cardiorenal protection. *Brazilian Journaul of Nephrology*. 2020, v. 42, n. 4, p.

VIOLLET, B; GUIGAS, B; GARCIA, NS; LECLERC, J; FORETZ, M; ANDREELLI, F. Cellular and molecular mechanisms of metformin:na overview. *Clinical Science*. United Kingdom. 2011, v. 122, pag. 253-270.

ZAROS, K J. O uso off label de medicamentos para obesidade. *Boletim do CIM*. Paraná, edição 2 – ano XV, 2018. Disponível em: <https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/33657/CeW0qho1ZWuSJg2f4Ioml1hrF99F2Etv.pdf>. Acesso em: 28/07/2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota Técnica N°335/2013. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Brasília, 2013.

FARIA, A M; MANCINI, M; DE MELO, M; CERCATO, C; HALPERN, A. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2010, v. 54, n. 6, pag. 120-125.

BAZAN IS, FARES WH. Review of the Ongoing Story of Appetite Suppressants, Serotonin Pathway, and Pulmonary Vascular Disease. *Am J Cardiol*. 2016, v. 117, n. 10, pag. 1691-1696.

BRASIL. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 50, DE 25 DE SETEMBRO DE 2014. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/reprdc0050_25_09_2014.pdf/d04dec76-4dbb-4d04-a721-50bd191a1a9b?version=1.0. Acesso em 17/07/2020

KUSHNER RF, CALANNA S, DAVIES M, DICKER D, GARVEY WT, GOLDMAN B, LINGVAY I, THOMSEN M, WADDEN TA, WHARTON S, WILDING JPH, RUBINO D.



Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020, v. 28, n. 6, pag. 1050-1061.