

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



O papel dos Antidiabéticos no controlo da obesidade

Beatriz Freitas Pinto Fernandez

Monografia orientada pelo Professor Doutor Rui Manuel Amaro Pinto,
Professor Associado.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



O papel dos Antidiabéticos no controlo da obesidade

Beatriz Freitas Pinto Fernandez

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Rui Manuel Amaro Pinto,
Professor Associado.

2024

Agradecimentos

Aos meus pais e à minha irmã, que acreditam sempre em mim, me encorajam e me proporcionam tantas oportunidades.

Às minhas amigas, Catarina, Francisca, Liliana, Joana, Inês, Matilde e Mafalda, que estão comigo desde o primeiro dia e fizeram esta experiência valer a pena.

Aos amigos e colegas que fiz ao longo do percurso nos vários projetos nos quais tive a oportunidade de me envolver.

À equipa da Farmácia Coral, que me acolheu durante quatro meses e me fez sentir em casa.

À equipa do Hospital de Santa Maria e do Hospital Pulido Valente, por me receberem e contribuírem para a minha formação.

E por fim, ao Professor Doutor Rui Pinto, que me ajudou e orientou na escrita desta Monografia.

Resumo

Nos últimos trinta anos, a prevalência de obesidade tem vindo a aumentar a uma velocidade alarmante, estimando-se que, até 2030, aproximadamente metade da população apresente excesso de peso ou obesidade. Este crescimento pode dever-se a múltiplos fatores, nomeadamente, o estilo de vida das sociedades modernas, fácil acesso a alimentos não saudáveis, um estilo de vida mais sedentário e fatores ambientais que limitam o acesso dos indivíduos a um estilo de vida mais saudável. A acumulação de lípidos em órgãos não especializados, como o fígado e o músculo esquelético, contribui para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, nomeadamente, resistência à insulina, Diabetes *Mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, doença hepática e cancro. A obesidade constitui uma doença multifatorial complexa, resultando de uma combinação de fatores que levam a um balanço energético positivo, onde a ingestão calórica supera o seu gasto. Ao longo dos anos, a terapêutica da obesidade tem vindo a alterar-se, tendo passado por vários fármacos até chegar aos que hoje se conhecem, no entanto, este tratamento é ainda muito associado a motivações estéticas, existindo poucas opções terapêuticas aprovadas. Atualmente, existem vários fármacos com potencial para tratamento da obesidade, nomeadamente, a combinação de Fentermina com Topiramato, a utilização conjunta de Naltrexona e Bupropiom, o Orlistato e os Análogos do Péptido Glucagon-like 1. A falta de opções terapêuticas e a observação de que os Antidiabéticos potenciavam a redução do peso corporal nos seus utilizadores, levou à exploração desta classe de fármacos como potencial tratamento para a obesidade e o excesso de peso. Os principais antidiabéticos utilizados são os Análogos do Péptido Glucagon-like 1, tendo vindo a ser também explorados a metformina, os Inibidores do SGLT2 e os análogos da Amilina. Todos estes fármacos apresentam resultados, no entanto, trazem associados efeitos adversos que reduzem a qualidade de vida dos doentes, contribuindo muitas vezes para a interrupção do tratamento. A gestão dos efeitos adversos e a educação dos doentes para a correta execução do tratamento demonstrou-se crucial, sendo este um ponto importante da intervenção do farmacêutico nesta patologia.

Palavras-chave: Obesidade; Antidiabéticos; Análogos do GLP-1; Terapêutica Farmacológica

Abstract

Over the last thirty years, the prevalence of obesity has been increasing at an alarming rate, and it is estimated that by 2030 approximately half of the population will be overweight or obese. This growth may be due to multiple factors, such as the lifestyle of modern societies, easy access to unhealthy foods, a more sedentary lifestyle and environmental factors that limit individuals' access to a healthier lifestyle. The accumulation of lipids in non-specialized organs, such as the liver and skeletal muscle, contributes to the development of metabolic disorders, namely Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, cardiovascular disease, liver disease and cancer. Obesity is a complex multifactorial disease, resulting from a combination of factors that lead to a positive energy balance, where calorie intake exceeds calorie expenditure. Over the years, the treatment of obesity has changed, going through various drugs until it reached the ones we know today; however, this treatment is still very much associated with aesthetic motivations and there are few approved therapeutic options. Currently, there are several drugs with potential for treating obesity, namely the combination of Phentermine and Topiramate, the combined use of Naltrexone and Bupropion, Orlistat and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. The lack of therapeutic options and the observation that antidiabetics potentiated the reduction of body weight in their users led to the exploration of this class of drugs as a potential treatment for obesity and overweight. The main antidiabetics used are Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, while Metformin, SGLT2 Inhibitors and Amylin analogues are also being explored. All these drugs have shown results, but they are associated with adverse effects that reduce patients' quality of life and often lead to treatment discontinuation. Managing adverse effects and educating patients on the correct course of treatment has proved crucial, and this is an important aspect of the pharmacist's intervention in this condition.

Keywords: Obesity; Antidiabetics; GLP-1 Receptor Agonists; Pharmacological Therapy

Abreviaturas

AgRP - Proteína relacionada com o gene Agouti

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ATP - Adenosina Trifosfato

cAMP - Adenosina Monofosfato Cíclico

CART - Transcrito regulado por anfetamina e cocaína

CCK - Colecistocinina

DACRA - Agonistas Duplos dos Recetores de Calcitonina e Amilina

DAG - Diacilglicerol

DM2 - Diabetes *Mellitus* Tipo 2

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DPP-4 - Dipeptidil Peptidase 4

EA - Efeitos adversos

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EPAC2 - Fator de Permuta de Nucleótidos de Guanina Rap 4

FA – Fibrilhação Auricular

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GDF15 - Fator de Crescimento e Diferenciação Celular 15

GFRAL - Recetor alfa da família GDNF

GI – Gastrointestinais

GIP - Péptido Insulinotrópico Dependente de Glucose

GIPR - Recetor de GIP

GLP-1 - Péptido Glucagon-*like* 1

GLP1R - Recetor do GLP-1

GLP-1RA - Análogos do GLP-1

GR - Recetor de Glucagon

HTA – Hipertensão Arterial

IC - Insuficiência Cardíaca

IGF-I - Fator de Crescimento Insulina-*like* do tipo I

IgG - Imunoglobulina G

IL-6 - Interleucina 6

IMC - Índice de Massa Corporal

IP3 - Trifosfato de Inositol

LEP-R - Recetor de Leptina

MC4R - Recetor de Melanocortina 4

NAc - Núcleo Accumbens

NE - Norepinefrina

NPY - Neuropeptido Y

NTS - Núcleo do Trato Solitário

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão arterial

PCR - Proteína C Reativa

PKA - Proteína Cinase A

POMC - Pró-opiomelanocortina

PPAR - Recetor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma

PVN - Núcleo Paraventricular

PYY - Péptido YY

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

SGLT2 - Co-transportadores de sódio e glucose

SNC - Sistema Nervoso Central

SOD1 - Superóxido Dismutase 1

TAG – Triglicéridos

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

α -MSH - Hormona Estimuladora dos Melanócitos alfa

Índice:

1	Obesidade.....	10
1.1	O que é a obesidade	10
1.1.1	Síndrome metabólico e riscos associados	10
1.2	Epidemiologia	12
1.3	Fisiopatologia da Obesidade	15
1.3.1	Regulação hipotalâmica da ingestão de alimentos.....	15
1.3.2	Regulação hedónica da ingestão de alimentos.....	18
1.4	Contextualização Histórica da Terapêutica da Obesidade.....	19
1.4.1	Lorcaserina.....	20
1.4.2	Fentermina/Topiramato.....	20
1.4.3	Naltrexona/Bupropiom	20
1.4.4	Orlistato.....	21
2	Antidiabéticos no controlo da Obesidade	22
2.1	Análogos do GLP-1	22
2.1.1	Mecanismo de Ação.....	23
2.1.2	Indicação Terapêutica	24
2.1.3	Importância dos análogos do GLP-1 na terapêutica da obesidade	25
2.1.3.1	Liraglutido.....	25
2.1.3.2	Semaglutido	26
2.1.4	Preocupações relativamente ao uso de Análogos do GLP-1	29
2.1.5	Novos Agonistas do Recetor de GLP-1	30
2.1.5.1	Agonistas duplos GLP-1/Glucagon	30
2.1.5.2	Agonistas duplos GLP-1/GIP	31
2.1.5.3	Agonistas triplos GLP-1/GIP/Glucagon	33
2.2	Metformina	34
2.2.1	Mecanismo de Ação.....	34
2.2.2	Importância da metformina no controlo da obesidade.....	35
2.3	Inibidores SGLT2	35
2.3.1	Importância dos Inibidores SGLT2 na obesidade.....	36
2.4	Análogos da Amilina	36
2.4.1	Importância dos Análogos da Amilina na obesidade.....	37
3	O papel do Farmacêutico na terapêutica da obesidade	39
4	Conclusões	41
	Referências Bibliográficas	42

Índice de Figuras:

Figura 1 - Tendências previstas na prevalência de obesidade (IMC > 30kg/m ²) em Portugal	14
Figura 2 - Fatores envolvidos na regulação da ingestão de alimentos	17

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Obesidade e excesso de peso a nível global entre 2020 e 2035.....	13
Tabela 2 - Crianças e adolescentes (5 - 19 anos) com obesidade entre 2020 e 2035 na Europa.....	13
Tabela 3 - Adultos com obesidade entre 2020 e 2035 na Europa.....	14

Tabela 4 - Esquema de aumento da dose de semaglutido.....27

1 Obesidade

1.1 O que é a obesidade

A Obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença multifatorial complexa, caracterizada pela acumulação excessiva de gordura. (1) Esta acumulação de gordura é medida através do Índice de Massa Corporal (IMC), que avalia o peso corporal em função da altura [peso corporal (kg)/altura (m²)]. A obesidade define-se, então, como um IMC superior a 30 kg/m², correspondendo o excesso de peso a um IMC entre 25.0 e 29.9 kg/m² e sendo o peso saudável correspondente a um IMC entre 18.5 e 24.9 kg/m². (2,3) No entanto, o IMC por si só não permite distinguir tecido adiposo de outros tipos de tecido, como o músculo, constituindo uma limitação ao diagnóstico de obesidade. Por forma a ultrapassar esta dificuldade, a OMS sugere que o diagnóstico seja realizado pela associação do IMC com o perímetro abdominal, sendo este específico para o sexo do doente. (1,2)

A associação da medida do perímetro abdominal com o IMC é também importante para a avaliação da distribuição do tecido adiposo no corpo, sendo que a gordura visceral está associada a maior risco para a saúde do doente do que a subcutânea, contribuindo para o desenvolvimento de síndrome metabólica, Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e para um maior risco cardiovascular. (2,4)

1.1.1 Síndrome metabólica e riscos associados

O síndrome metabólico resulta da associação de um perímetro abdominal superior a 88 cm nas mulheres e 102 cm nos homens, com 2 dos seguintes parâmetros: aumento dos triglicéridos (TAG), diminuição do colesterol HDL, hiperglicemia em jejum, geralmente em resultado de resistência à insulina, ou Hipertensão Arterial (HTA). Apesar da obesidade não ser, por si só, fatal, o síndrome metabólico resulta em elevado risco cardiovascular, risco aumentado de desenvolver neoplasias, especialmente com componente hormonal, doenças respiratórias, como é o caso da apneia obstrutiva do sono, e problemas gastrointestinais. (1,5)

A nível cardiovascular, podem verificar-se alterações hemodinâmicas, como aumento da volémia e diminuição do *output* cardíaco, em resposta ao aumento da percentagem de gordura visceral, contribuindo assim para o aumento do risco de desenvolver hipertrofia ventricular, HTA, Fibrilhação Auricular (FA) e Insuficiência Cardíaca (IC).

(6,7) A relação entre obesidade e HTA advém do facto do angiotensinogénio, que é depois convertido em angiotensina, ser produzido no tecido adiposo. Assim, o excesso de gordura corporal contribui para o aumento da pressão arterial (PA) por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da atividade do sistema nervoso simpático. (7) Elevada PA resulta no aumento da pós-carga ventricular que, conjuntamente com o aumento da pré-carga derivado do aumento da volémia, conduzem a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Estas alterações cardiovasculares combinadas com a excessiva produção de adipocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), podem levar a fibrose do miocárdio que, mais tarde, contribuem para o risco de insuficiência cardíaca. Este estado inflamatório crónico vai ainda potenciar a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, o chamado colesterol LDL, promovendo a síntese da placa aterosclerótica. Outra das patologias cardíacas mais comum em indivíduos obesos é a FA. A acumulação de gordura no epicárdio, a infiltração de adipócitos no miocárdio e a fibrose resultante destes fenómenos, contribuem para a dissociação da condução elétrica entre o epicárdio e o miocárdio, levando ao desenvolvimento de arritmias, como é o caso da FA. (8–10)

A DM2 é caracterizada por uma deficiência relativa em insulina, normalmente associada a resistência à mesma. A reduzida sensibilidade das células-alvo a esta hormona faz com que o transporte de glucose para o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo seja reduzido, conduzindo a hiperglicemia. (3,5) A adiponectina é uma proteína produzida pelo tecido adiposo, sendo a sua concentração inversamente proporcional à quantidade de gordura corporal. Uma das funções desta proteína é aumentar a sensibilidade dos tecidos à insulina, assim, em indivíduos obesos, a sua deficiente produção poderá resultar em DM2. (2)

Algumas formas de cancro encontram-se significativamente aumentadas em indivíduos obesos. As mulheres apresentam risco aumentado de cancros no sistema reprodutor, como o endométrio, cancro da mama pós-menopausa e cancro da bexiga. Já nos homens, aumenta o risco de cancro colorretal e cancro da próstata. (2) São várias as vias pelas quais a obesidade influencia a carcinogénese. Por um lado, na obesidade é comum existir resistência à insulina, estimulando a secreção compensatória da mesma, e sobreexpressão do Fator de Crescimento Insulina-like do tipo I (IGF-I), que medeia o crescimento, diferenciação e sobrevivência celulares, estando muitas vezes expresso em células tumorais o seu recetor específico. Assim, o excesso de glucose, de insulina

e de IGF-I vão promover o crescimento e a proliferação do tumor. (11,12) Outra das vias propostas relaciona-se com a atividade aumentada da enzima aromatase em indivíduos obesos, que conduz à conversão de androgénios em estrogénios no tecido adiposo. Este excesso de estrogénios em circulação encontra-se relacionado com o desenvolvimento de cancros positivos para recetores hormonais, como Cancro da Mama ER+/PR+. (11) O estado inflamatório crónico provocado pela obesidade constitui também um mediador para o desenvolvimento de neoplasias devido à reduzida produção de adiponectina, que possui efeito supressor de tumores, bem como devido à produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e citocinas pró-inflamatórias, as adipocinas, que provocam danos mitocondriais e no ácido desoxirribonucleico (DNA). (11,12)

Além das disfunções metabólicas, algumas das patologias potenciadas pela obesidade devem-se, essencialmente, ao aumento do peso corporal e, conseqüentemente, ao aumento de diversos órgãos e tecidos, como acontece na apneia obstrutiva do sono. (9) Esta condição é caracterizada pelo colapso repetido das vias aéreas superiores durante o sono, levando a períodos intermitentes de hipoxia. (13) A deposição de gordura no abdómen e no tórax contribuem para a redução do volume pulmonar e da complacência dos pulmões e da parede torácica, bem como leva ao aumento dos tecidos moles da faringe, resultando na obstrução das vias respiratórias durante o sono. (9,14) Estas alterações na qualidade da respiração durante o sono vão ainda perpetuar o ciclo de inflamação característico da obesidade devido à libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina 6 (IL-6), o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e a PCR, em consequência do *stress* oxidativo e da ativação do sistema nervoso simpático, motivados pelos períodos de hipoxia. (14)

1.2 Epidemiologia

A obesidade apresenta atualmente proporções pandémicas a nível global, estimando-se que, até 2030, aproximadamente metade da população apresente excesso de peso ou obesidade. (12,15)

O período entre 2020 e 2022 foi marcado por muitas restrições em múltiplos países, o que aparenta ter contribuído para o aumento do peso corporal devido ao impedimento

da população se deslocar para fora de casa, do agravamento dos hábitos alimentares e do sedentarismo e ainda devido ao reduzido acesso a cuidados de saúde. (16)

Estima-se que em 2020 existissem mais de 2,6 mil milhões de pessoas com excesso de peso, isto é, com $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$, e prevê-se que em 2035 este valor suba para mais de 4 mil milhões de pessoas, o que se traduz num aumento de 38% para 50% da população mundial. No caso da obesidade, que corresponde a um $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, prevê-se um aumento de 14% para 24% até 2035, afetando cerca de 2 mil milhões de pessoas. (16)

Na Tabela 1 são ilustradas as tendências de crescimento a nível global.

Tabela 1 - Obesidade e excesso de peso a nível global entre 2020 e 2035. Adaptado de (16)

Número de indivíduos (com idade > 5 anos) e percentagem da população com excesso de peso e obesidade				
	2020	2025	2030	2035
Pessoas com excesso de peso ou obesidade ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) (milhões)	2,603	3,041	3,507	4,005
Pessoas com obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) (milhões)	988	1,249	1,556	1,914
Percentagem da população com excesso de peso ou obesidade ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$)	38%	42%	46%	51%
Percentagem da população com obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)	14%	17%	20%	24%

A nível europeu, estima-se que, em 2035, 35% das mulheres e 39% dos homens sejam obesos, prevendo-se também um aumento da taxa de obesidade de cerca de 6% nas crianças e adolescentes entre os 5 e os 19 anos. (16) A Tabela 2 e a Tabela 3 ilustram as tendências europeias de crescimento da taxa de obesidade entre 2020 e 2035.

Tabela 2 - Crianças e adolescentes (5 - 19 anos) com obesidade entre 2020 e 2035 na Europa. Adaptado de (16)

	2020	2025	2030	2035
Número de rapazes com obesidade (milhões)	11	13	15	17
Percentagem de rapazes com obesidade	13%	15%	18%	21%
	2020	2025	2030	2035
Número de raparigas com obesidade (milhões)	7	8	9	11
Percentagem de raparigas com obesidade	8%	10%	12%	14%

Tabela 3 - Adultos com obesidade entre 2020 e 2035 na Europa. Adaptado de (16)

	2020	2025	2030	2035
Número de homens com obesidade (milhões)	89	102	117	133
Percentagem de homens com obesidade	26%	30%	34%	39%
	2020	2025	2030	2035
Número de mulheres com obesidade (milhões)	103	111	120	130
Percentagem de mulheres com obesidade	28%	30%	32%	35%

A nível socioeconómico, sabe-se que, em 2020, cerca de 20% das crianças e adolescentes com obesidade viviam em países de elevado rendimento, prevendo-se uma redução de 7% neste valor até 2035. Já nos países de baixo rendimento, é previsível um aumento na taxa de obesidade infantil até 2035. Nos adultos, espera-se também que a percentagem de indivíduos obesos diminua em países de elevado rendimento e aumente nos países de rendimento médio. (16) Este aumento da prevalência de obesidade em países com rendimentos mais baixos pode dever-se a vários fatores, entre eles a tendência para preferir alimentos altamente processados, um nível mais elevado de sedentarismo, menor controlo na oferta e comercialização de alimentos e serviços de saúde com menos recursos para colaborar na gestão do peso e educação da população. (16)

Em Portugal, prevê-se que a taxa de obesidade em adultos aumente 2,8% por ano, até atingir 39% em 2035. Na obesidade infantil espera-se um crescimento superior, de 3,5% por ano. (16) A Figura 1 ilustra a tendência prevista em adultos e crianças, por género.

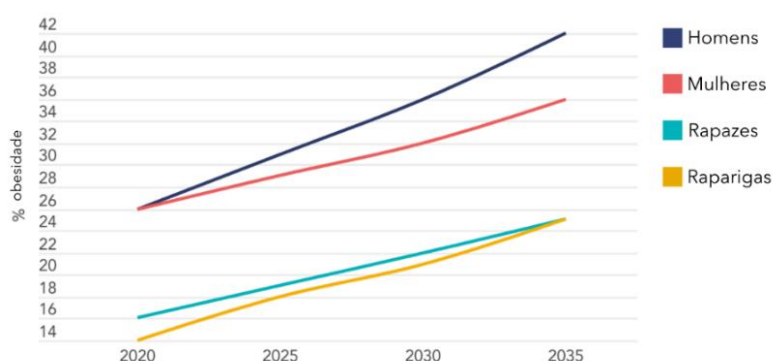


Figura 1 - Tendências previstas na prevalência de obesidade (IMC > 30kg/m²) em Portugal. Adaptado de (16)

1.3 Fisiopatologia da Obesidade

A obesidade não resulta apenas de uma alimentação desequilibrada e da ingestão excessiva de alimentos, existindo múltiplos fatores que podem levar a esta condição, nomeadamente, fatores fisiológicos, genéticos, sociais, culturais e psicológicos. (5,17)

O excesso de peso e a obesidade devem-se essencialmente a um desequilíbrio na homeostase energética, havendo um aporte de energia superior ao seu gasto, que leva a um excessivo armazenamento de energia na forma de gordura. (15) A manutenção do peso corporal ao longo dos anos vai depender de um controlo bastante rigoroso da gordura corporal, portanto, um desequilíbrio prolongado nestes mecanismos de *feedback* vai levar ao aumento de peso. (6,18)

Teoricamente, para emagrecer apenas seria necessário reduzir o aporte calórico para obter um balanço energético negativo. No entanto, no caso dos indivíduos obesos, a perda de peso leva também a uma diminuição no metabolismo basal, dificultando a tarefa de manter o peso corporal uma vez que seria necessário atingir um défice calórico cada vez maior. (5,19)

Além disso, existe a tendência de manter a homeostase e, assim, quando existe perda de peso em consequência de restrições calóricas, vai existir diminuição da saciedade, contribuindo para uma maior ingestão de alimentos até existir recuperação do peso corporal perdido. (20,21)

1.3.1 Regulação hipotalâmica da ingestão de alimentos

O peso e a composição corporais são controlados por 3 componentes relacionados entre si: a ingestão de alimentos, a utilização de nutrientes e a termogénese e reservas corporais de gordura. (7)

A ingestão de alimentos é controlada pelo hipotálamo, que integra estímulos neuronais, hormonais e dos nutrientes em circulação, desencadeando as sensações de fome e saciedade. (3) A capacidade de integração do hipotálamo é ainda complementada por outras áreas cerebrais, como o córtex ou o sistema límbico, que processam informação sensorial externa e realizam o controlo emocional e cognitivo, o que leva a que os alimentos, ainda antes de serem saboreados e absorvidos, promovam respostas a nível cerebral através de estímulos olfativos e visuais. (5) Além disso, nos indivíduos obesos existe uma maior ativação de áreas como a amígdala, o córtex frontal e o estriado

ventral e dorsal, responsáveis por um maior desejo por determinados alimentos, normalmente ricos em calorias. (5)

A regulação no hipotálamo é feita essencialmente através do Núcleo Arqueado, onde existem 2 tipos de neurónios com funções opostas. Um dos grupos de neurónios, os anorexigénicos, vão induzir a sensação de saciedade em resposta a estímulos gastrointestinais (GI) e libertar péptidos derivados da pró-opiomelanocortina (POMC), e péptidos derivados do transcrito regulado por anfetamina e cocaína (CART). O segundo grupo são os neurónios orexigénicos, que estimulam a sensação de fome quando existe a diminuição dos níveis de energia, e vão secretar o Neuropeptido Y (NPY) e a Proteína relacionada com o gene Agouti (AgRP). (3,6)

O Sistema Nervoso Central (SNC) responde tanto a estímulos mecânicos como endócrinos. Após uma refeição irá existir distensão gástrica, sendo ativados mecanorreceptores presentes na parede do estômago que, através do nervo vago, sinalizam o Núcleo do Trato Solitário (NTS) no SNC. (8) Além desta resposta física à ingestão de alimentos, são também libertados, a nível GI, vários péptidos com ação central, como a Colecistocinina (CCK), o Péptido YY (PYY), o Péptido Glucagon-like 1 (GLP-1), a Insulina e a Leptina. (8) Estes mediadores vão aumentar a atividade dos neurónios POMC e CART no núcleo arqueado, levando à produção de Hormona Estimuladora dos Melanócitos alfa (α -MSH), que atua no Recetor de Melanocortina 4 (MC4R), no Núcleo Paraventricular (PVN), desencadeando a sensação de saciedade que leva a uma menor ingestão de alimentos durante um determinado período. (8,9)

Já a sensação de fome, é favorecida pela elevação da concentração de grelina em circulação, bem como pela diminuição da concentração de leptina. A grelina é uma hormona produzida no trato GI em resposta à diminuição dos níveis de energia, suprimindo a atividade dos neurónios POMC e aumentando a atividade dos neurónios NPY/AgRP, que antagonizam o recetor MC4R, potenciando a ingestão de alimentos em poucos minutos. (8)

Na Figura 2 são ilustrados os principais mecanismos envolvidos na regulação homeostática da ingestão de alimentos.

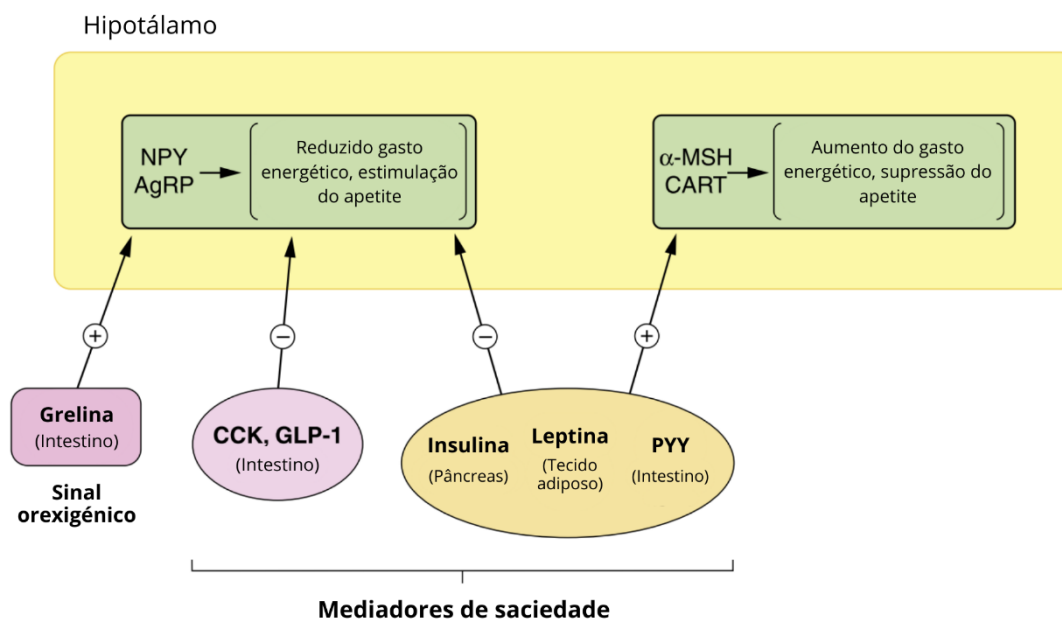


Figura 2 - Fatores envolvidos na regulação da ingestão de alimentos. Adaptado de (3)

A leptina é produzida no tecido adiposo branco, sendo esta produção superior no tecido adiposo subcutâneo face ao visceral. Quer isto dizer que o aumento da percentagem de gordura corporal levará ao aumento de leptina em circulação, podendo existir sobreexpressão do gene que codifica a leptina em indivíduos obesos. (22) A sensibilidade à leptina possui variabilidade entre indivíduos, podendo em alguns casos existir défice na produção da mesma. No entanto, a resistência à leptina é um fenómeno mais frequente que a insuficiente produção desta hormona. (5,23) Os principais mecanismos de resistência à leptina são a incapacidade de esta chegar às células-alvo, a reduzida expressão do Recetor de Leptina (LEP-R) no hipotálamo e a alteração da sinalização do LEP-R. (22) Existindo uma resposta diminuída à leptina, não é gerada a sensação de saciedade ao nível do hipotálamo e a ingestão de alimentos é prolongada, contribuindo para um maior aporte energético. (23)

A grelina é a única hormona conhecida por aumentar o apetite e, habitualmente, no período pós-prandial os seus níveis em circulação voltam a diminuir. No entanto, nos indivíduos obesos permanecem muitas vezes elevados, contribuindo para uma excessiva ingestão de alimentos. (5)

1.3.2 Regulação hedónica da ingestão de alimentos

Os seres humanos comem não só em resposta a sinais homeostáticos, mas também em resposta a estímulos psicológicos e socioculturais. (24) A palatabilidade pode estimular o apetite através de mecanismos de recompensa, independentemente da fome, contribuindo para o desenvolvimento de obesidade por ingestão excessiva de alimentos. (25) Enquanto as vias homeostáticas de regulação da ingestão de alimentos se centram no hipotálamo e no tronco cerebral, as vias hedónicas localizam-se especialmente no sistema límbico. A principal função do sistema hedónico é controlar o desejo por alimentos e a sensação de recompensa após uma refeição. (26)

Os principais neurotransmissores envolvidos neste processo são a dopamina e a serotonina. (26,27) A serotonina tem um efeito anorexigénico a nível central, estimulando o gasto energético por aumento da termogénese no tecido adiposo castanho, porém, a nível periférico, promove a acumulação de energia. Nos indivíduos obesos existem níveis reduzidos de serotonina e esta disrupção na sinalização serotoninérgica pode contribuir para o desenvolvimento de comportamentos alimentares alterados em indivíduos com obesidade e excesso de peso. (26)

A dopamina é um neurotransmissor fundamental no sistema de recompensa. A sua libertação no Núcleo *Accumbens* (NAc), na amígdala, aumenta aquando da primeira exposição a uma recompensa alimentar. No entanto, exposição repetida a esse alimento leva à habituação à dopamina libertada, promovendo a associação dessa recompensa a outros estímulos relacionados com o alimento, como o cheiro, tornando-os fatores preditores de recompensa. Assim, a exposição a estes estímulos vai promover a libertação de dopamina no NAc, aumentando o desejo por estes alimentos. (27) A libertação de dopamina em resposta ao consumo de açúcar é idêntica à induzida pelo consumo de anfetaminas, cocaína e álcool, promovendo o efeito aditivo deste tipo de alimentos. (28)

No entanto, existe alguma sobreposição entre as vias homeostática e hedónica, com alguns dos péptidos envolvidos na regulação homeostática a influenciar também a regulação hedónica da ingestão de alimentos. (27,29) A leptina, além do seu efeito no hipotálamo, modula também a sensação de recompensa. A deficiência em leptina ou a reduzida resposta à mesma, vão aumentar a expressão de recetores de dopamina no NAc em resposta a estímulos visuais, promovendo a ingestão de alimentos mesmo em

situação de saciedade. (27) Outro destes casos é a Insulina, tendo sido identificada uma maior ativação do sistema límbico em resposta a estímulos alimentares, em indivíduos com resistência a esta hormona. (27)

1.4 Contextualização Histórica da Terapêutica da Obesidade

O tratamento da obesidade é muitas vezes desejado por razões estéticas, ao invés de razões relacionadas com a saúde do indivíduo, existindo mais procura por parte de mulheres. (2) O tratamento farmacológico deve ser acompanhado de uma dieta com reduzido aporte calórico e de exercício físico, e deve ser indicado apenas em indivíduos com $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ou com $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ que apresentem fatores de risco adicionais. (30)

Os primeiros medicamentos para a obesidade surgiram ainda no século 19, quando começou a usar-se dinitrofenol, hormonas tiroideias e anfetaminas e seus derivados, como a dexfenfluramina e fenfluramina, para perder peso, tendo estas opções sido abandonadas devido ao seu potencial aditivo e aos efeitos adversos (EA) causados. (2,5) Mais tarde, percebeu-se que injetar Norepinefrina (NE) diretamente no SNC diminuía a ingestão de alimentos e potenciava a termogénese, aumentando o gasto energético, dando início à pesquisa por fármacos termogénicos que atuassem através dos recetores adrenérgicos. (2) Quando a leptina foi descoberta, percebeu-se que esta podia ser utilizada no tratamento da obesidade, no entanto, só apresentou resultados em indivíduos que apresentavam défice na produção desta hormona. (2) Atualmente, existem vários fármacos com potencial para tratamento da obesidade, nomeadamente, a combinação de Fentermina com Topiramato, a utilização conjunta de Naltrexona e Bupropiom, o Orlistato e o Liraglutido. (2,5) O fármaco com maior eficácia é a Fentermina/Topiramato, seguido de Naltrexona/Bupropiom e Liraglutido com eficácia intermédia; o Orlistato é o fármaco que induz uma menor perda de peso, no entanto, apresenta também o melhor perfil de EA, sendo o único que pode ser utilizado em adolescentes. (6,19) Sendo a obesidade uma condição crónica, é possível que ocorra recuperação do peso perdido quando a terapêutica é interrompida, sendo muitas vezes necessária a utilização prolongada de medicamentos. (31)

1.4.1 Lorcaserina

A Lorcaserina é um agonista seletivo dos recetores de serotonina 5-HT_{2c} e atua aumentando os níveis de POMC no hipotálamo, promovendo a sensação de saciedade. (2,5) Apesar de ser bem tolerada, os seus resultados são bastante reduzidos, sendo recomendada a descontinuação da terapêutica se a perda de peso for inferior a 5% após 12 semanas. (6)

A Lorcaserina não tem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) na União Europeia visto apresentar uma relação benefício/risco negativa. A reduzida eficácia do fármaco não ultrapassa os riscos associados à sua utilização, nomeadamente, os riscos cardiovasculares, de eventos psiquiátricos e de carcinogénese. (32)

1.4.2 Fentermina/Topiramato

A combinação de Fentermina e Topiramato reduz o apetite através do aumento da libertação de NE no hipotálamo e da ação do Ácido gama-aminobutírico (GABA). (2,5) O Topiramato é um fármaco anticonvulsivante com efeito teratogénico, sendo por isso contra-indicado em mulheres grávidas. No caso de mulheres com potencial para engravidar, é indicada a utilização de contraceção eficaz durante a utilização do fármaco. (6)

Apesar dos seus efeitos na perda de peso, este fármaco não está autorizado na União Europeia devido aos riscos cardiovasculares associados ao uso de Fentermina, bem como aos efeitos teratogénicos e potenciais efeitos cognitivos associados ao Topiramato. (33)

1.4.3 Naltrexona/Bupropiom

A Naltrexona é um antagonista dos recetores opióides utilizado no tratamento da dependência de álcool e toxicoddependência. O Bupropiom é um antidepressivo que inibe a recaptação de dopamina e NE, indicado na cessação tabágica. (30)

A combinação de Naltrexona e Bupropiom estimula a perda de peso por atuação nos recetores adrenérgicos e dopaminérgicos no hipotálamo. (2) O Bupropiom estimula a libertação de α -MSH, por indução dos neurónios POMC, e de β -endorfina, que promove a ingestão de alimentos. O papel da Naltrexona é bloquear o efeito da β -endorfina,

permitindo o efeito saciante da α -MSH nos recetor MC4R e reduzindo o desejo por comida e a ingestão compulsiva de alimentos. (2,21)

As principais reações adversas sentidas durante a terapêutica com Naltrexona/Bupropiom são náuseas e insónias, sendo recomendado que o tratamento se inicie com uma dose baixa, aumentando progressivamente a mesma. (19) A utilização de Bupropiom está ainda associada a risco de convulsões, sendo este risco dependente da dose de fármaco administrada; não é recomendada a terapêutica com Naltrexona/Bupropiom a indivíduos com histórico de crise convulsiva ou Perturbação Afetiva Bipolar. (19)

1.4.4 Orlistato

O Orlistato é um fármaco inibidor irreversível da lipase que atua bloqueando a ação desta enzima através da ligação aos resíduos de serina presentes no sítio ativo da mesma. (5) A inibição da lipase pancreática impede a digestão dos lípidos em glicerol e ácidos gordos, prevenindo a absorção de até 30% da gordura no intestino. (3,5,30)

É comum existirem alguns EA GI, como dores abdominais, esteatorreia e incontinência, quando o tratamento não é acompanhado de uma dieta pobre em lípidos, o que deva à descontinuação da terapêutica por cerca de um terço dos indivíduos. (3,30) A não absorção de lípidos a nível intestinal pode ainda comprometer a absorção de vitaminas lipossolúveis, em especial a vitamina D, sendo por vezes necessário realizar suplementação destas vitaminas. (3,6,21)

Além de auxiliar a perda de peso, a terapêutica com Orlistato tem também um efeito positivo em múltiplos parâmetros cardiovasculares, como a resistência à insulina, a glicémia em jejum, os níveis de colesterol LDL e a PA, tanto sistólica como diastólica. (19)

2 Antidiabéticos no controlo da Obesidade

Os Antidiabéticos são fármacos utilizados no tratamento da DM2 e englobam várias classes farmacológicas: os Secretagogos de Insulina, que incluem as Sulfonilureias e as Glinides, as Biguanidas, como a metformina, os Inibidores das α -Glicosidasas, os Agonistas do Recetor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma (PPAR), os Análogos do GLP-1, os Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4 (DPP-4) e os Glicosúricos. (3,5,34)

2.1 Análogos do GLP-1

Após a identificação do Glucagon, em 1966 descobriu-se a existência de péptidos Glucagon-*like* em tecidos extrapancreáticos, nomeadamente, no intestino. Nesta altura foram identificados a Oxintomodulina, a Glicentina, o GLP-1 e o Péptido Glucagon-*like* 2 (GLP-2). Mais tarde, percebeu-se que alguns destes péptidos possuíam a capacidade de estimular a secreção de insulina pelo pâncreas endócrino, identificando-os como incretinas. Apesar do GLP-1 e do GLP-2 não se terem verificado ativos na secreção de insulina, identificou-se mais tarde uma fração clivada do GLP-1 como potencial hormona incretina. (35)

O GLP-1 é secretado pelas células L no intestino, em resposta a lípidos e hidratos de carbono, e tem um tempo de semivida bastante reduzido, entre 1 e 2 minutos, devido à sua degradação pela enzima DPP-4 e à sua eliminação renal. (3,35,36) A DPP-4 é altamente expressa nos enterócitos e nas células endoteliais dos capilares presentes nas vilosidades intestinais, levando a que grande parte do GLP-1 seja degradado ainda a nível intestinal, estimando-se que apenas 25% do GLP-1 ativo atinja a circulação sistémica. (35,37) Além da síntese intestinal, verifica-se secreção de GLP-1 também nas células α do pâncreas e no SNC. (38) A forma mais comum de GLP-1 é a forma GLP-1(7-36NH₂), correspondendo esta forma truncada do péptido a 80% do GLP-1 em circulação. (5,35)

A perceção de que o GLP-1 era capaz de induzir a secreção de insulina em resposta à glucose, bem como de reduzir a libertação de glucagon, a ingestão de alimentos e o esvaziamento gástrico, potenciou o desenvolvimento de fármacos análogos do GLP-1 (GLP-1RA) para o tratamento da DM2 e, posteriormente, da obesidade. (39) Assim,

nos anos 2000, após a introdução de múltiplos antidiabéticos orais na terapêutica da Diabetes *Mellitus*, surgiram os primeiros GLP-1RA. (40)

2.1.1 Mecanismo de Ação

O GLP-1 e os seus análogos ligam-se ao Recetor do GLP-1 (GLP1R), um recetor acoplado a Proteína G de classe B, ativando a enzima Adenilato Ciclase, que promove a conversão de Adenosina Trifosfato (ATP) a Adenosina Monofosfato Cíclico (cAMP). O cAMP vai ativar a Proteína Cinase A (PKA) e o Fator de Permuta de Nucleótidos de Guanina Rap 4 (EPAC2). A PKA ativa irá então fechar os Canais de K⁺ dependentes de ATP, despolarizando a membrana celular, ativando simultaneamente os Canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem, o que provoca um influxo de Ca²⁺ na célula, gerando um potencial de ação. Além disso, a PKA promove também a libertação de Ca²⁺ através da ativação do Trifosfato de Inositol (IP3). O EPAC2 ativo leva à ativação da Proteína Ras 1 e da Fosfolipase C, que ativam o IP3 e o Diacilglicerol (DAG), promovendo também a libertação de Ca²⁺. O aumento da concentração intracelular de Ca²⁺ promove a síntese de ATP que, no pâncreas, estimula a libertação de insulina por exocitose. (3,38)

A perda de peso associada a GLP-1RA é alcançada através de múltiplos mecanismos, nomeadamente, o atraso do esvaziamento gástrico, o aumento da saciedade, o aumento do gasto energético em repouso e o controlo do apetite através da sua ação no SNC. (38,41)

Tanto o GLP-1 endógeno como os GLP-1RA têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, ligando-se diretamente a GLP1Rs no SNC. (42) No hipotálamo, a ligação de GLP-1RA a recetores presentes nos neurónios POMC/CART no Núcleo Arqueado promove o aumento da sua atividade, com secreção de α -MSH, e inibe, indiretamente, a atividade dos neurónios NPY/AgRP; assim, a administração de GLP-1RAs contribui para o aumento da sensação de saciedade e para a redução da fome e ingestão de alimentos. (43)

Os GLP-1RA promovem o atraso do esvaziamento gástrico, retardando a chegada do conteúdo gástrico ao duodeno, através da inibição da motilidade gastrointestinal mediada pelos GLP1Rs ao nível dos neurónios do plexo mioentérico. Este fenómeno é mais comum em GLP-1RA de curta-ação face aos de longa-ação. Apesar deste não ser

o principal mecanismo responsável pela perda de peso em indivíduos obesos tratados com GLP-1RA, grande parte dos doentes apresenta esvaziamento gástrico acelerado, beneficiando da redução na ingestão calórica e na sensação de fome derivados deste fenómeno. O atraso no esvaziamento gástrico está sujeito a taquifilaxia, principalmente nos GLP-1RA de longa-ação, sendo esta principalmente determinada pela resposta do Nervo Vago. (36,44)

Pensa-se que os GLP-1RA têm ainda a capacidade de promover a conversão de tecido adiposo branco em tecido adiposo castanho, ativando-o e aumentando a termogénese, o que levará ao aumento do gasto energético em repouso. (38,39)

Com o objetivo de contrariar a reduzida semivida do GLP-1 produzido de forma endógena, foram adotadas algumas estratégias para prolongar a ação dos GLP-1RA e reduzir o número de administrações necessárias. Estas estratégias incluem a alteração da sequência de aminoácidos do GLP-1 para aumentar a resistência à ação enzimática da DPP-4 e a sua ligação a albumina ou a Imunoglobulina G (IgG), limitando a eliminação renal do fármaco. (3,44,45)

2.1.2 Indicação Terapêutica

Os GLP-1RAs foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento da DM2, descobrindo-se mais tarde serem efetivos não só na redução da glicémia, como também na redução do peso corporal. (43)

Na União Europeia estão aprovados cinco GLP-1RAs com indicação para o tratamento da DM2, nomeadamente, o Exenatido, o Lixisenatido, o Liraglutido, o Dulaglutido e o Semaglutido, no entanto, em Portugal, o Lixisenatido não se encontra comercializado. (46–51) Ainda assim, o interesse público no uso de GLP-1RA para perder peso conduziu ao seu uso *off-label*, especialmente de Semaglutido, correspondendo este tipo de prescrição a 10 a 20% de todas as prescrições para fármacos desta classe. (45,52–54)

Em 2015 e 2022, foi aprovado o uso de Liraglutido e Semaglutido, respetivamente, como terapêutica adjuvante no controlo do peso em adultos com obesidade e excesso de peso. (55,56) Em Portugal, ainda não se encontra comercializado Semaglutido com esta indicação, mantendo-se apenas o seu uso *off-label*. (57)

2.1.3 Importância dos análogos do GLP-1 na terapêutica da obesidade

2.1.3.1 Liraglutido

O liraglutido é comercializado na União Europeia, e em Portugal, sob dois nomes comerciais: *Victoza* e *Saxenda*, tendo o primeiro indicação para o tratamento da DM2 e o segundo indicação como terapêutica adjuvante no controlo do peso em adultos com obesidade e excesso de peso. (51,56)

O liraglutido é muito semelhante ao GLP-1 endógeno, com uma homologia de 97% com o mesmo, possuindo apenas algumas alterações na estrutura para melhorar a biodisponibilidade e prolongar a semivida, incluindo a substituição da lisina na posição 34 por arginina e a adição de um ácido gordo C16 na lisina na posição 26. Por ser resistente à degradação por parte da DPP-4, o liraglutido tem uma semivida de 13 horas após injeção subcutânea, resultando numa administração diária do fármaco. (58–60)

Além dos efeitos na supressão do apetite, na redução da ingestão calórica e no atraso do esvaziamento gástrico e diminuição do peristaltismo intestinal anteriormente descritos, o liraglutido parece controlar a obesidade também por atenuação da resistência à leptina. Este efeito é conseguido através da diminuição da concentração sérica de leptina, do aumento da expressão do LEP-R, do aumento da via de sinalização da leptina e da redução do *stress* oxidativo por aumento da expressão de enzimas antioxidantes no fígado e tecido adiposo, como a Superóxido Dismutase 1 (SOD1). (61)

O tratamento com liraglutido para controlo do peso deve ser iniciado com uma dose de 0,6 mg uma vez por dia, devendo aumentar-se a dose 0,6 mg por semana até atingir a dose de manutenção de 3,0 mg/dia. Se o aumento para a dose seguinte não for tolerado durante duas semanas consecutivas, deve considerar-se a interrupção do tratamento. O tratamento deve ser interrompido após 12 semanas com uma dose de 3,0 mg/dia, caso o doente não tenha perdido, pelo menos, 5% do seu peso corporal inicial. (62)

Dados clínicos e *real world data* demonstram que liraglutido apresenta vantagem, relativamente ao placebo e ao Orlistato, na redução do peso corporal. (63) Foram efetuados vários estudos com dados do mundo real sobre o controlo de peso com liraglutido 3 mg/dia, tendo sido obtidos os seguintes resultados: um estudo Espanhol reportou que 64,7% dos indivíduos perdeu $\geq 5\%$ do peso corporal e 20% perdeu $\geq 10\%$ do peso corporal; um estudo realizado no Canadá reportou uma perda de peso de $\geq 5\%$

e $\geq 10\%$ do peso corporal em 64,1% e 34,5% dos indivíduos, respetivamente; e um estudo Coreano demonstrou que 52,0% e 18,1% dos participantes perdeu, respetivamente, ≥ 5 e $\geq 10\%$ do peso corporal. (64) Durante o tratamento verificou-se ainda a redução do tecido adiposo com preservação da massa muscular. Durante 6 meses, tanto a massa muscular como o tecido adiposo diminuíram, no entanto, a perda de tecido adiposo foi 5 vezes superior à perda de massa muscular, sugerindo uma perda de peso acompanhada de alterações favoráveis na composição corporal. (64) A terapêutica com liraglutido foi ainda associada à redução do perímetro abdominal, à melhoria de alguns parâmetros cardiovasculares e à melhoria da apneia obstrutiva do sono moderava a grave, sendo estes resultados em grande parte devidos à perda de peso induzida pelo fármaco. (65)

No que diz respeito a Reações Adversas Medicamentosas (RAM), os EA mais frequentes são os gastrointestinais, sobretudo náuseas, mas também obstipação, vómitos e diarreia, em especial no início da terapêutica. Durante o tratamento com liraglutido, pode verificar-se o aumento dos níveis sanguíneos das enzimas lipase e amilase, por inflamação do pâncreas, tendo sido reportados casos de Pancreatite aguda. O liraglutido, assim como o GLP-1 endógeno, inibe a secreção de CCK no período pós-prandial, diminuindo assim a contratilidade da vesícula biliar, contribuindo para o aumento do risco de litíase biliar e colecistite. A terapêutica com liraglutido pode também aumentar a frequência cardíaca, em 2 a 4 batimentos/minuto, provavelmente devido ao efeito cronotrópico direto do GLP1R no nódulo sinoatrial no coração. (58,65–67) Ainda que o liraglutido tenha um efeito positivo na libertação de insulina, não se verifica a ocorrência de hipoglicémia durante a terapêutica, no entanto, deve ajustar-se a dose quando existe terapêutica concomitante com outros antidiabéticos, como as Sulfonilureias. (58,66,68)

2.1.3.2 Semaglutido

O semaglutido encontra-se aprovado na União Europeia sob três nomes comerciais: *Ozempic*, *Rybelsus* e *Wegovy*. Os primeiros têm indicação para o tratamento da DM2 e o *Wegovy* indicação como terapêutica adjuvante no controlo do peso em adultos com obesidade e excesso de peso, no entanto, até à data, em Portugal só se encontra comercializado semaglutido sob a marca *Ozempic*. (47,55,69)

O semaglutido apresenta 94% de homologia com o GLP-1 endógeno, sendo a sua estrutura também muito semelhante à do liraglutido, no entanto, apresenta algumas alterações, entre elas: a substituição da alanina na posição 8 por ácido α -aminoisobutírico, a substituição da lisina na posição 34 por arginina e a adição de um ácido gordo C18 na lisina na posição 26. Estas alterações reduzem a suscetibilidade da proteína à degradação pela DPP-4 e potenciam a sua ligação à albumina, diminuindo a degradação e eliminação renal da molécula; assim, o semaglutido apresenta um tempo de semivida de 160 horas após administração subcutânea, permitindo que a sua administração seja realizada semanalmente, aumentando a adesão à terapêutica. (47,59,70,71)

O efeito do semaglutido na redução do peso corporal é exercido através da diminuição da sensação da fome, do aumento da saciedade, do aumento da sensibilidade à insulina e do atraso do esvaziamento gástrico, tendo o semaglutido efeito também na redução da palatabilidade dos alimentos, reduzindo o desejo por alimentos altamente calóricos. (71–73) O semaglutido vai ainda aumentar a taxa metabólica, contribuindo para a manutenção do peso corporal visto inibir a redução da taxa metabólica em repouso em resposta à perda de peso. (59)

A terapêutica com semaglutido para controlo do peso corporal deve ser iniciada com uma dose de 0,25 mg por semana, sendo esta dose aumentada ao longo de 16 semanas até atingir a dose de manutenção de 2,4 mg uma vez por semana. Este aumento gradual da dose tem como objetivo reduzir a probabilidade de desconfortos GI, no entanto, em caso de sintomas GI significativos, o aumento de dose deve ser adiado ou a dose deve ser reduzida para a anterior até melhoria dos sintomas. Não são recomendadas doses semanais superiores a 2,4 mg. (74) A Tabela 4 ilustra o esquema de aumento de dose.

Tabela 4 - Esquema de aumento da dose de semaglutido. Adaptado de (74)

Gradação da dose	Dose semanal
Semanas 1 a 4	0,25 mg
Semanas 5 a 8	0,5 mg
Semanas 9 a 12	1 mg
Semanas 13 a 16	1,7 mg
Dose de Manutenção	2,4 mg

Durante os ensaios clínicos foi demonstrado que o uso de semaglutido durante 68 semanas levou a uma perda de peso de, em média, 15 kg, apresentando uma diferença média de 11,85% relativamente ao placebo. Foi ainda reportada uma perda de >5% e >10% do peso corporal em 86% e 69% dos participantes, respetivamente. A partir da semana 60 verificou-se que a perda de peso atingiu a fase de *plateau*. (75) A perda de peso com semaglutido foi ainda associada à melhoria de múltiplos parâmetros metabólicos e cardiovasculares, incluindo a circunferência abdominal, a PA sistólica e diastólica e a hemoglobina glicada. (76) A adição de terapia comportamental à terapêutica com semaglutido aumentou a taxa de perda de peso nas primeiras 12 a 16 semanas de tratamento, no entanto, após 68 semanas esta combinação não se demonstrou mais eficaz que a administração de semaglutido em combinação com uma dieta e exercício físico menos intensos. (76) Quando comparado com outros GLP-1RA, o semaglutido possui um perfil de segurança equivalente, mas uma maior eficácia na perda de peso, nomeadamente, em comparação com o liraglutido. (73,77,78)

As RAM mais frequentes durante a terapêutica com semaglutido são as GI, nomeadamente, náusea, vômitos, diarreia e obstipação. Estes EA são geralmente transitórios e de intensidade ligeira a moderada, sendo resolvidos sem ser necessário recorrer a tratamento. A incidência de náuseas e vômitos é, geralmente, superior quando são administradas doses superiores de semaglutido e em doentes com um menor IMC inicial. (70,71) Estima-se que 10% dos indivíduos que iniciam o tratamento com semaglutido descontinuem a terapêutica devido a EA GI, sendo este número superior ao que se verifica com outros GLP-1RA. Algumas estratégias que podem ser utilizadas para reduzir a incidência de desconforto GI são, além do aumento gradual da dose, comer devagar e porções reduzidas, interromper a ingestão de alimentos quando é atingida a sensação de saciedade e evitar uma dieta rica em lípidos. (79)

O tratamento com semaglutido é contraindicado em indivíduos com histórico de pancreatite aguda por risco de desenvolvimento desta patologia. (71) Assim como na terapêutica com liraglutido, o risco de colecistite e litíase biliar apresenta-se aumentado por alterações na motilidade da vesícula biliar e na síntese de sais biliares. (76) Tal como acontece com os restantes GLP-1RA, o semaglutido pode induzir um aumento na frequência cardíaca, podendo este ser atenuado com a introdução um programa de exercício físico de intensidade moderada a vigorosa. (76)

Não foram frequentemente reportados casos de hipoglicemia durante os ensaios clínicos, sendo esse um fator positivo para a administração de semaglutido em indivíduos que não têm Diabetes *Mellitus*. (71,79)

2.1.4 Preocupações relativamente ao uso de Análogos do GLP-1

Em julho de 2023, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) iniciou uma revisão de segurança dos GLP-1RA relativamente ao risco de pensamentos suicidas e automutilação em doentes tratados com esta classe farmacológica. Dado os ensaios clínicos apresentarem algumas limitações, os dados relativos a questões de segurança a nível psiquiátrico devem ser obtidos a partir da prática clínica pela análise de *real world data*. (80) Uma possível causa para a relação entre GLP-1RA e ideação suicida poderá ser a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, induzida pela atividade dos GLP-1RA no hipotálamo. Pensa-se que o risco de suicídio aumente com doses superiores de GLP-1RA, estando por isso mais associado à terapêutica da obesidade, relativamente à da DM2, que usa doses inferiores de fármaco. (80) Os GLP-1RA mais associados a este fenómeno foram o liraglutido e o semaglutido, sendo a incidência superior em tratamentos com liraglutido. (80,81) A terapêutica com liraglutido e semaglutido deve ser evitada em indivíduos com histórico de tentativa de suicídio ou ideação suicida. Os doentes tratados com GLP-1RA devem ser monitorizados relativamente a depressão, pensamentos e comportamentos suicidas e alterações de humor e, caso se verifique algum destes efeitos, a terapêutica deve ser descontinuada. (43,76)

O uso de GLP-1RA é contraindicado em indivíduos com antecedentes pessoais ou familiares de carcinoma na tiroide ou Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2, por risco de desenvolvimento de tumores nas células C da tiroide. (43,65,67) A sobreexpressão do gene da calcitonina induzida pelo GLP1R conduz à libertação de calcitonina e à hiperplasia das células C da tiroide, aumentando o risco de desenvolvimento de adenomas e carcinomas. Este fenómeno ainda não foi identificado em humanos ou primatas não humanos, tendo apenas sido verificado em roedores que apresentam uma maior expressão de GLP1Rs nas células C da tiroide. (76,79)

2.1.5 Novos Agonistas do Recetor de GLP-1

Apesar dos avanços na terapêutica farmacológica da obesidade, a perda de peso induzida pelos GLP-1RA continua a verificar-se insuficiente, principalmente devido às RAM dose-dependentes que limitam a eficácia que poderia ser alcançada com estes medicamentos. (82) O desenvolvimento de medicamentos que atuam simultaneamente em múltiplos recetores pode promover uma maior perda de peso relativamente aos agonistas simples, tendo ainda o benefício de possuírem um único perfil farmacocinético. Neste sentido, têm vindo a ser desenvolvidos agonistas duplos e triplos que se ligam simultaneamente aos recetores de GLP-1, glucagon e do Péptido Insulinotrópico Dependente de Glucose (GIP). (83,84)

2.1.5.1 Agonistas duplos GLP-1/Glucagon

O controlo da obesidade e do excesso de peso é realizado, por grande parte dos fármacos utilizados, através da diminuição do apetite e da ingestão de alimentos. No entanto, uma abordagem mais eficiente para a manutenção e perda do peso corporal poderá incluir, não só o controlo do apetite, como também o aumento do gasto energético. (85)

O glucagon é uma hormona secretada pelas células α do pâncreas e está envolvida no aumento da glicémia por libertação de glucose nos hepatócitos e pela síntese de glucose a partir de glicogénio. (86) Além dos seus efeitos na glicémia, o glucagon tem a capacidade de reduzir a ingestão de alimentos, controlar o metabolismo lipídico, com inibição da lipogénese e estimulação da lipólise, e aumentar a termogénese com aumento do consumo de oxigénio. (82,83,85)

O GLP-1 e o glucagon são hormonas com efeitos opostos na regulação da concentração sanguínea de glucose, no entanto, os seus efeitos complementares no controlo da ingestão calórica e do gasto energético sugerem que agonistas duplos do recetor de glucagon (GR) e do GLP1R apresentem benefício face ao uso de GLP-1RA isoladamente. (87)

A oxintomodulina é um péptido endógeno secretado pelas células L do intestino delgado que resulta do processamento do Pró-Glucagon. (87) Este péptido contém uma sequência de 29 aminoácidos do glucagon, seguida de uma extensão de 8 aminoácidos no terminal carboxilo. (86) A oxintomodulina é um agonista fraco dos recetores de

GLP-1 e glucagon que, simultaneamente, vai suprimir o apetite e estimular o gasto energético, potenciando o emagrecimento. (83,85)

Apesar dos efeitos do uso de oxintomodulina em humanos serem promissores, a sua reduzida semivida, de aproximadamente 10 minutos, e a elevada concentração necessária para a obtenção do resultado pretendido, tornam esta hormona numa opção pouco viável para o tratamento da obesidade. Assim, o desenvolvimento de co-agonistas GR/GLP1R sintéticos resistentes à DPP-4 tornou-se uma opção terapêutica atrativa. (87,88) O primeiro agonista GR/GLP1R a avançar para ensaios clínicos foi o cotadutide, um péptido baseado na estrutura do glucagon na qual foram efetuadas algumas alterações, nomeadamente, a adição de um ácido palmítico para prolongar a sua atividade. (88) O cotadutide apresenta 5 vezes mais afinidade para o GLP1R relativamente ao GR, equilibrando as propriedades do glucagon na libertação de glucose com as propriedades hipoglicemiantes do GLP-1. (89) A administração de cotadutide durante 27 dias de forma consecutiva conduziu à redução da ingestão de alimentos, a uma menor acumulação de gordura, a melhorias na glicémia em jejum e a um aumento no gasto energético, sendo estes resultados superiores aos obtidos com liraglutido isoladamente. (88)

2.1.5.2 Agonistas duplos GLP-1/GIP

O GIP é uma hormona incretina libertada pelas células enteroendócrinas K, em resposta ao *intake* de nutrientes, que atua como estabilizador da glicémia estimulando a secreção de insulina em condições de hiperglicemia e a secreção de glucagon em resposta à hipoglicémia. Acreditou-se que o GIP fosse um péptido obesogénico, no entanto, estudos mais recentes demonstram que esta hormona não promove o aumento de peso nem a lipogénese, apresentando ainda um efeito positivo no controlo da glicémia. (82) O GIP tem ainda um efeito positivo a nível ósseo, inibindo a reabsorção óssea e estimulando a atividade osteoblástica. (86,90) Apesar de, historicamente, o GIP não ser utilizado para o tratamento da obesidade devido ao seu potencial para causar aumento de peso, os co-agonistas dos recetores de GLP-1 e GIP parecem ter um efeito positivo no controlo do peso, isto porque o GIP potencia o emagrecimento induzido pelos GLP-1RA, reduz os efeitos GI causados por estes e previne a dessensibilização do GLP1R. (85,86)

O agonista GLP-1/GIP mais estudado é a tirzepatida, um péptido de 39 aminoácidos que apresenta uma maior afinidade para o recetor de GIP (GIPR) face ao GLP1R. A afinidade do péptido para o GIPR demonstrou-se equivalente à afinidade do GIP endógeno, no entanto, a afinidade para o GLP1R é cinco vezes inferior à do GLP-1 endógeno. (90,91) A tirzepatida apresenta resistência à DPP-4 e elevada ligação à albumina, possuindo um tempo de semivida suficientemente longo para ser administrada com uma frequência semanal. (90) Este fármaco conduz a uma redução no peso corporal três vezes superior à obtida com GLP-1RA isolados, não só devido à maior indução da saciedade e ao atraso do esvaziamento gástrico, mas também associada ao melhor perfil de EA GI e à melhor tolerância obtida. (92)

A tirzepatida encontra-se autorizada na União Europeia sob o nome comercial *Mounjaro*, contudo, não se encontra ainda comercializada em Portugal. (93) Este medicamento apresenta indicação para a DM2 e como adjuvante no controlo do peso em adultos com obesidade e excesso de peso. (94) O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 2,5 mg por semana, aumentando-se a dose para 5 mg após 4 semanas. Se necessário, a dose pode ser aumentada em 2,5 mg a cada 4 semanas. As doses de manutenção recomendadas são de 5, 10 ou 15 mg. (94)

Durante os ensaios clínicos obteve-se uma perda de peso superior com tirzepatida comparativamente ao semaglutido e ao placebo, tendo 78% dos participantes obtido uma perda de peso $\geq 5\%$ do peso inicial. (91) A tirzepatida demonstrou ainda efeitos positivos a nível cardiovascular, aumento da sensibilidade à insulina e melhoria do perfil lipídico, com redução dos TAG e do colesterol LDL e aumento do colesterol HDL. (95,96) Verificou-se ainda uma melhoria na composição corporal, tendo os participantes perdido uma percentagem de tecido adiposo três vezes superior à percentagem de massa magra. (91)

As principais RAM observadas são as GI, tal como nas restantes terapêuticas com GLP-1RA, sendo estes efeitos mais comuns durante a escalação de dose; a taxa de incidência de efeitos GI com tirzepatida é, ainda assim, inferior à obtida com semaglutido e dulaglutido. (85,95)

2.1.5.3 Agonistas triplos GLP-1/GIP/Glucagon

Tendo por base os resultados obtidos com agonistas duplos GLP-1/GIP e GLP-1/Glucagon, começou a investigar-se se a ativação simultânea dos três recetores conduziria a resultados superiores no que diz respeito ao controlo da obesidade e do excesso de peso. Este tipo de agonista combina as propriedades lipolíticas e termogénicas do glucagon com a inibição do apetite induzida pelo GLP-1 enquanto a combinação de GLP-1 e GIP inibe o efeito do glucagon no aumento da glicémia. (82,83,97)

A retatrutida é um péptido ligado a um ácido gordo que tem ação agonista dos recetores GLP1R, GR e GIPR. A retatrutida é menos potente na ligação aos GR e GLP1R que os respetivos ligandos endógenos, mas apresenta maior afinidade para o recetor GIPR que o GIP endógeno. A sua semivida é de aproximadamente 6 dias, possibilitando uma administração semanal. (98,99)

Durante ensaios de fase 2 verificou-se que, após 48 semanas de tratamento com retatrutida, a perda de peso média atingida foi de 24,2%, não tendo sido atingido o *plateau*. (98) Todos os participantes tratados com 8 ou 12 mg de fármaco atingiram uma perda de peso superior a 5% do peso inicial; no grupo de indivíduos tratados com 12 mg de retatrutida foi reportada uma perda de peso $\geq 10\%$, $\geq 25\%$ e $\geq 30\%$ em 90%, 50% e 25% dos participantes, respetivamente. (98) Uma perda de peso desta magnitude é pouco associada a tratamentos farmacológicos, sendo mais comumente observada com a realização de cirurgia bariátrica. (98) Após a realização de uma cirurgia bariátrica, as concentrações endógenas de GLP-1, glucagon e GIP encontram-se aumentadas, assim, os agonistas triplos podem farmacologicamente mimetizar o efeito fisiológico deste tipo de tratamento. (82,100)

Além dos benefícios no controlo do peso, observou-se melhoria de parâmetros cardiovasculares, como a circunferência abdominal, a hemoglobina glicada e a PA sistólica e diastólica, redução da glicémia em jejum e melhoria do perfil lipídico. (98,101)

As principais RAM observadas foram alterações GI de intensidade ligeira a moderada, especialmente durante a escalação de dose. (85,98) O GLP-1 e o glucagon podem exercer efeito inotrópico e cronotrópico positivos e, neste sentido, verificou-se um

aumento dose-dependente da frequência cardíaca, que foi revertido após algumas semanas de tratamento. (98,101)

2.2 Metformina

A metformina é um antidiabético oral da classe das Biguanidas, utilizada como 1ª linha no tratamento da DM2. (102) A metformina atua diminuindo a produção hepática de glucose por inibição da gliconeogénese e aumenta a resposta celular à insulina, contribuindo para uma maior internalização de glucose pelos adipócitos e pelo músculo esquelético; é ainda responsável pelo aumento da oxidação dos ácidos gordos e pela redução dos TAG e do colesterol. (3,5)

Ao longo dos últimos anos tem sido demonstrado que a metformina, além de controlar a glicémia, pode ter um efeito benéfico na perda de peso, reduzir a incidência de cancro e as mortes associadas a esta patologia e prolongar a esperança de vida. (103)

2.2.1 Mecanismo de Ação

A perda de peso induzida por metformina deve-se, essencialmente, à redução do apetite, que leva, conseqüentemente, à redução da ingestão calórica. Este controlo do apetite deve-se, não só, à ação direta da metformina no SNC, como também aos seus EA GI, como náusea, alteração no paladar e diarreia. (102,103)

Os mecanismos através dos quais a metformina suprime o apetite estão ainda a ser explorados, mas sabe-se que a metformina induz a produção de lactato, conduzindo a uma acidose metabólica ligeira que suprime o apetite; sabe-se também que a metformina estimula a secreção de GLP-1 e de PYY, dois péptidos anorexigénicos. (103)

A metformina vai ainda induzir o aumento da expressão e secreção do Fator de Crescimento e Diferenciação Celular 15 (GDF15) nos hepatócitos. (104,105) O GDF15 é uma proteína libertada em resposta ao stress celular e tem vindo a ser demonstrado que suprime o apetite e promove a perda de peso através da sua interação com o Recetor alfa da família GDNF (GFRAL) no tronco cerebral, sendo este mais um mecanismo através do qual a metformina contribui para a redução do peso corporal. (105,106)

2.2.2 Importância da metformina no controlo da obesidade

Estudos demonstraram que o tratamento com metformina durante 6 a 12 meses pode levar a uma perda de peso de 0,6 a 13% do peso inicial, com mais de 50% dos participantes a alcançarem uma perda $\geq 5\%$. A metformina foi, não só, associada a perda de peso, como também à manutenção do peso atingido, existindo ainda aumento da massa magra, para além da perda de gordura. (105,107) A adesão à terapêutica é um fator determinante na eficácia da mesma, sendo reportada uma perda de peso muito mais significativa em indivíduos com uma elevada adesão; estudos realizados com uma duração superior a 6 meses reportaram que uma perda de peso $\geq 5\%$ foi atingida por 47% dos participantes com elevada adesão à terapêutica, mas apenas por 29% dos participantes com baixa adesão. (108)

Apesar de serem ainda necessários mais estudos, a metformina pode ser considerada uma opção terapêutica no controlo da obesidade, em associação com alterações no estilo de vida. (102,109)

2.3 Inibidores SGLT2

Os co-transportadores de sódio e glucose (SGLT2) são responsáveis pela reabsorção renal destas substâncias no túbulo contornado proximal. O uso de Inibidores SGLT2 inibe até 50% da reabsorção de glucose no nefrónio, aumentando a excreção urinária da mesma. (83,102)

Os Inibidores SGLT2 incluem a dapagliflozina, a empagliflozina e canagliflozina e apresentam indicação para o tratamento da DM2, insuficientemente controlada, como adjuvante da dieta e exercício físico, tanto em monoterapia como em associação com outros antidiabéticos. (110–112)

A glicosúria induzida por esta classe farmacológica leva a uma perda de 60 a 100 g de glucose por dia, o que corresponde a 200 a 300 kcal perdidas diariamente. Assim, os Inibidores SGLT2 têm sido associados a perda de peso, ainda que reduzida devido aos mecanismos compensatórios que levam, posteriormente, ao aumento da ingestão calórica. (83,102,113) Com o objetivo de contrariar este mecanismo adaptativo pode combinar-se inibidores SGLT2 com outros fármacos que atuam através de diferentes

mecanismos, como os GLP-1RA, promovendo uma maior perda de peso. (114) A redução dos níveis sanguíneos de glucose promove a utilização das reservas lipídicas como substrato energético, bem como o aumento da gluconeogênese, da lipólise e da beta oxidação dos ácidos gordos, com aumento da cetogênese. (113)

2.3.1 Importância dos Inibidores SGLT2 na obesidade

Quando utilizados em monoterapia, os Inibidores SGLT2, demonstraram uma perda de peso de 1 a 3 kg, sendo esta mantida ao longo dos anos. Além dos seus efeitos no controlo da glicémia e no peso corporal, os inibidores SGLT2 reduzem o risco de eventos cardiovasculares e o risco de hospitalização por falência cardíaca e reduzem a PA sistólica em 3 a 7 mmHg e a diastólica em 2 mmHg. (114,115) A perda de peso ocorre mais rapidamente nas primeiras semanas de tratamento, sofrendo depois um decréscimo na sua velocidade. (115)

O uso de Inibidores SGLT2, devido à excreção renal de glucose, aumenta a suscetibilidade a infeções fúngicas genitais e infeções urinárias de gravidade ligeira a moderada, especialmente em mulheres, tendo este sido o principal efeito adverso reportado. (113,116) O risco de ocorrência de hipoglicémia é baixo, visto a eliminação de glucose ser dependente da glicemia, diminuindo ou cessando, quando os níveis de glucose no sangue são reduzidos. (114)

A utilização de inibidores SGLT2 em monoterapia não apresenta resultados muito significativos, no entanto, a sua combinação com outros fármacos que promovem a redução do apetite constitui uma opção terapêutica atrativa, estando a decorrer ensaios clínicos neste sentido. (114,115)

2.4 Análogos da Amilina

A amilina é um neuropéptido endócrino secretado pelas células β do pâncreas no período pós-prandial, e atua por inibição da síntese de glucagon, do atraso do esvaziamento gástrico e da indução central da sensação de saciedade. (83) A amilina é, não só, responsável pela regulação homeostática da ingestão de alimentos, mas também pela regulação hedónica, tendo influência no sistema de recompensa. (117)

2.4.1 Importância dos Análogos da Amilina na obesidade

Apesar do potencial terapêutico da amilina na perda de peso e no controle da glicemia, a sua utilização é difícil devido ao seu curto tempo de ação e à sua tendência para se auto-agregar. (118) Neste sentido, foi desenvolvida a Pramlintida, um análogo sintético de longa duração da amilina, com substituições por Prolina nas posições 25, 28 e 29 de forma a evitar a agregação. (118) A Pramlintida apresenta um tempo de semivida curto, de 20 a 45 minutos, requerendo 3 administrações subcutâneas diárias. Múltiplos estudos demonstraram que a Pramlintida contribui para a redução do peso corporal, ainda que produzindo uma perda inferior a 5 kg, no entanto, durante a iniciação do tratamento são esperados alguns EA GI. (119)

Sabendo que a Pramlintida apresentava um tempo de semivida tão curto, iniciaram-se tentativas de prolongar o intervalo de administração, com o desenvolvimento de novos análogos da amilina. Nessa pesquisa, surgiu a Cagrilintida, um análogo da amilina de longa ação. (119) Além da necessidade de prolongar o tempo de semivida, durante o desenvolvimento da Cagrilintida foi também necessário evitar a agregação que leva à lesão das células pancreáticas β em doentes com DM2. Assim, a Cagrilintida apresenta mutações que promovem a estabilização da hélice central, bem como reduzem a propensão da proteína para formar fibrilhas e folhas β , e a adição de um ácido gordo C20 N-terminal que prolonga a sua semivida relativamente à Pramlintida. A Cagrilintida é então adequada a uma administração semanal, com um tempo de semivida de 159 a 195 horas. (120) Um ensaio clínico de 26 semanas que comparou o efeito de Cagrilintida, liraglutido e placebo, demonstrou que a perda de peso obtida com Cagrilintida foi superior à obtida com liraglutido e placebo, observando-se ainda redução dos TAG e do colesterol VLDL. No entanto, verificou-se que, após 32 semanas, houve recuperação de algum do peso perdido, ainda que esta tenha sido inferior no grupo a quem foi administrada Cagrilintida. (120)

Os recetores de amilina são recetores de calcitonina com proteínas modificadoras de atividade e, nesse sentido, tem vindo a ser estudada a utilização de amilina em conjunto com calcitonina, de forma a potenciar a atividade nestes recetores. (83,86) Ao longo do tempo, têm vindo a ser estudados múltiplos agonistas duplos dos recetores de calcitonina e amilina (DACRA), que prolongam a atividade do fármaco *in vivo*. Os DACRA mais conhecidos até ao momento são KBP-042, KBP-088 e KBP-089, tendo

todos demonstrado resultados significativos no aumento do gasto energético e da saciedade, quando comparados com o placebo e com a amilina ou análogos desta. (117)

A perda de peso induzida por análogos da amilina e por GLP1-RA é mediada por vias distintas que se sobrepõem. Assim, a terapêutica combinada com fármacos destas classes conduz a um efeito sinérgico que potencia tanto a perda de peso como um controlo mais eficaz da glicémia. Após 20 semanas de tratamento com cagrilintida em associação com semaglutido, verificou-se uma perda de 8,3 a 17,1% do peso corporal. (118,121)

3 O papel do Farmacêutico na terapêutica da obesidade

As barreiras ao tratamento da obesidade incluem falta de conhecimento relativo à cronicidade desta condição, reduzido poder socioeconómico, limitações a nível de tempo e comorbilidades como problemas de sono, saúde mental, e disfunções cardiovasculares, musculoesqueléticas, respiratórias, endócrinas e digestivas. (122) Para que a obesidade seja combatida a nível nacional e europeu, os esforços na sua prevenção devem focar-se, não só em cada indivíduo, mas em grupos populacionais inteiros. As abordagens para reduzir o excesso de peso e a obesidade devem ter em consideração os fatores sociais, culturais, económicos e políticos que influenciam a relação dos indivíduos com a alimentação e a atividade física, focando-se particularmente no rendimento e nas desigualdades socioeconómicas. (1)

Ao longo dos anos tem vindo a verificar-se que os Profissionais de Saúde se apresentam pouco familiarizados com as *guidelines* para tratamento da obesidade, bem como com os fármacos usados neste tratamento. Assim, a obesidade tem vindo a ser subtratada ao nível dos cuidados primários, que devem representar o primeiro contacto do doente com o sistema de saúde. (123) Alguns Programas de Gestão da Terapêutica realizados demonstraram que os Farmacêuticos podem desempenhar um papel crucial, tanto independentemente como integrados em equipas multidisciplinares, na melhoria dos resultados do tratamento. Neste contexto, os Farmacêuticos são capazes de prestar informações e aconselhamento sobre fármacos, tanto de venda livre como sujeitos a receita médica, sendo profissionais de saúde mais acessíveis aos doentes e com um elevado nível de confiança por parte dos mesmos. (124–126)

A falta de adesão à terapêutica é uma das principais barreiras ao tratamento. A criação de equipas multidisciplinares, formadas por médicos, nutricionistas, farmacêuticos e psicólogos, com o objetivo de acompanhar o tratamento dos doentes, tem-se demonstrado eficaz na melhoria do cumprimento da terapêutica. (123,125) Neste sentido, têm vindo a ser desenvolvidos estudos com o objetivo de avaliar esta intervenção. Na Escócia, foi desenvolvido um estudo em que farmacêuticos aplicaram o *Counterweight Program*, inserido no projeto *Keep Well*, com objetivo de encorajar adultos, entre os 40 e os 64 anos, a melhorar a sua saúde. 314 participantes concluíram

o programa, que consistia em nove visitas de 10 a 30 minutos, durante 12 meses; nestas visitas, os doentes obtiveram aconselhamento relativo ao plano alimentar prescrito e a estratégias para controlo de peso por parte do farmacêutico ou de um técnico de farmácia. Após 12 meses, 41,6% dos indivíduos que participaram em todas as reuniões perderam $\geq 5\%$ do peso inicial, sendo este resultado obtido apenas em 10,6% dos participantes que não compareceram em todas as visitas. (125)

Uma das razões que leva à descontinuação da terapêutica é a ocorrência de EA; no caso dos GLP-1RA, 40 a 70% dos utilizadores destes fármacos desenvolvem RAM GI. O farmacêutico pode desempenhar um papel crucial na gestão dos EA, educando os doentes relativamente à prevenção e tratamento dos mesmos, contribuindo para o cumprimento do tratamento. (127) Antes do início do tratamento, o farmacêutico, bem como os restantes profissionais de saúde envolvidos, devem informar o doente quais os resultados que pode esperar com a correta utilização do medicamento, bem como relativamente às RAM e ao seu carácter transitório. No caso de ocorrência de EA, o doente deve ser capaz de gerir a escalação de dose, atrasando o aumento da dose ou voltando à dose anterior, caso necessário. Se houver persistência de sintomas, pode ser necessário instituir terapêutica farmacológica, com antieméticos, probióticos, antidiarreicos, entre outros. (127)

4 Conclusões

As previsões da OMS indicam que, em 2030, aproximadamente 60% da população tenha obesidade ou excesso de peso. A Obesidade é uma doença multifatorial complexa, caracterizada pela acumulação excessiva de gordura, que resulta de um balanço energético positivo. No entanto, existem múltiplos fatores que podem desencadear esta condição, nomeadamente, fatores genéticos, fisiológicos, culturais, sociais e psicológicos.

Apesar da crescente incidência de obesidade a nível mundial, o seu tratamento é ainda muitas vezes associado apenas a questões estéticas, existindo poucas opções farmacológicas para esta patologia. As opções atualmente comercializadas apresentam ainda múltiplos efeitos adversos que, muitas vezes, levam à descontinuação da terapêutica, bem como alguns desconfortos para o utente, nomeadamente, ao nível do modo de administração.

Ao longo dos últimos anos, têm vindo a ser desenvolvidos esforços no sentido de aumentar as opções terapêuticas disponíveis, com os antidiabéticos a representar parte destas opções. A perceção de que os utilizadores destes fármacos sofriam redução do peso corporal, bem como melhorias a nível cardiovascular e metabólico, levou a que se tornassem uma aposta para o tratamento da obesidade em indivíduos com DM2, mas também em indivíduos que não possuem esta patologia. Assim, além dos GLP-1RA, já conhecidos no controlo da obesidade, encontram-se em foco também os Inibidores SGLT2, a Metformina, os análogos da amilina e ainda os novos agonistas duplos e triplos dos recetores de GLP-1, Glucagon e GIP.

Sendo a obesidade uma condição tão complexa, é importante que os doentes sejam acompanhados por equipas multidisciplinares, constituídas por médicos, nutricionistas, farmacêuticos e psicólogos, de forma a receberem o apoio necessário em todas as etapas do tratamento. Neste sentido, o farmacêutico tem oportunidade de intervir na monitorização da terapêutica, na prestação da informação e ajuda necessárias e na gestão dos efeitos adversos, contribuindo para uma melhor adesão à terapêutica e para o sucesso do tratamento.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity : Report 2022. 2022.
2. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 1 de Abril de 2018;39(2):79–132.
3. Waller DG, Sampson AP, Hitchings AW. *MEDICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS.*
4. Frank AP, De Souza Santos R, Palmer BF, Clegg DJ. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks. Vol. 60, *Journal of Lipid Research.* American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2019. p. 1710–9.
5. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. *Rang & Dale's Pharmacology.* 2020.
6. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. Vol. 71, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier USA; 2018. p. 69–84.
7. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 143, *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. E984–1010.
8. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lorincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. Vol. 2018, *Journal of Diabetes Research.* Hindawi Limited; 2018.
9. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. Vol. 9, *Current Obesity Reports.* Springer; 2020. p. 571–81.
10. Haidar A, Horwich T. Obesity, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Disease. Vol. 25, *Current Cardiology Reports.* Springer; 2023. p. 1565–71.

11. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. Vol. 92, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2019. p. 121–35.
12. Das M, Webster NJG. Obesity, cancer risk, and time-restricted eating. Vol. 41, *Cancer and Metastasis Reviews*. Springer; 2022. p. 697–717.
13. Kurnool S, McCowen KC, Bernstein NA, Malhotra A. Sleep Apnea, Obesity, and Diabetes — an Intertwined Trio. Vol. 23, *Current Diabetes Reports*. Springer; 2023. p. 165–71.
14. Meurling IJ, Shea DO, Garvey JF. Obesity and sleep: A growing concern. *Curr Opin Pulm Med*. 1 de Novembro de 2019;25(6):602–8.
15. Rodríguez-Rodríguez R, Miralpeix C. Hypothalamic regulation of obesity. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
16. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023 [Internet]. 2023. Disponível em: www.johnclarksondesign.co.uk
17. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging*. Outubro de 2012;37(5):730–2.
18. Martinez JA. Body-weight regulation: Causes of obesity. Em: *Proceedings of the Nutrition Society*. CAB International; 2000. p. 337–45.
19. Son JW, Kim S. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. Vol. 44, *Diabetes and Metabolism Journal*. Korean Diabetes Association; 2020. p. 802–18.
20. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Model for energy homeostasis. 2000; Disponível em: www.nature.com
21. Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U, Sundfør TM, Alexander J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity – An update. Vol. 140, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
22. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.

23. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 1 de Julho de 2023;23(4):284–91.
24. Cifuentes L, Acosta A. Homeostatic regulation of food intake. Vol. 46, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
25. Buczek L, Migliaccio J, Petrovich GD. Hedonic Eating: Sex Differences and Characterization of Orexin Activation and Signaling. *Neuroscience*. 1 de Junho de 2020;436:34–45.
26. van Galen KA, ter Horst KW, Serlie MJ. Serotonin, food intake, and obesity. *Obesity Reviews*. 1 de Julho de 2021;22(7).
27. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: Implications for obesity. Vol. 15, *Trends in Cognitive Sciences*. 2011. p. 37–46.
28. Watts AG, Kanoski SE, Sanchez-Watts G, Langhans W. THE PHYSIOLOGICAL CONTROL OF EATING: SIGNALS, NEURONS, AND NETWORKS. Vol. 102, *Physiological Reviews*. American Physiological Society; 2022. p. 689–813.
29. Rossi MA, Stuber GD. Overlapping Brain Circuits for Homeostatic and Hedonic Feeding. Vol. 27, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2018. p. 42–56.
30. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. 2019.
31. Neff L. Emerging role of GLP-1 receptor agonists in the treatment of obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. Julho de 2010;263.
32. CHMP. Assessment report (Belviq) [Internet]. 2013. Disponível em: www.ema.europa.eu
33. CHMP. Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine / topiramate) Outcome of re-examination [Internet]. 2013. Disponível em: www.ema.europa.eu
34. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology* [Internet]. 12th ed. Disponível em: <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/scheduling.html>

35. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 1 de Dezembro de 2019;30:72–130.
36. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. Vol. 398, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 262–76.
37. Larsen PJ. Mechanisms behind GLP-1 induced weight loss. *Br J Diabetes Vasc Dis.* Novembro de 2008;8(2_suppl):S34–41.
38. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
39. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Vol. 27, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2018. p. 740–56.
40. Mudaliar S. The Evolution of Diabetes Treatment Through the Ages: From Starvation Diets to Insulin, Incretins, SGLT2-Inhibitors and Beyond. Vol. 103, *Journal of the Indian Institute of Science*. Springer; 2023. p. 123–33.
41. Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. Vol. 45, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 17–27.
42. Crane J, McGowan B. The GLP-1 agonist, liraglutide, as a pharmacotherapy for obesity. Vol. 7, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. SAGE Publications Ltd; 2016. p. 92–107.
43. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. Vol. 38, *Advances in Therapy*. Adis; 2021. p. 2821–39.
44. Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. Em: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2021. p. 171–92.
45. Wojtara M, Mazumder A, Syeda Y, Mozgala N. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Chronic Weight Management. *Adv Med.* 20 de Setembro de 2023;2023:1–7.

46. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Bydereon [Internet]. 2022. Disponível em: www.ema.europa.eu/how-to
47. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Ozempic [Internet]. 2017. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
48. INFOMED: Base de dados de medicamentos de uso humano [Internet]. 2024 [citado 27 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
49. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Trulicity [Internet]. 2014. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
50. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Lyxumia [Internet]. 2012. Disponível em: www.ema.europa.eu
51. CHMP. Victoza; INN-Liraglutide [Internet]. 2009. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu>
52. Han SH, Safeek R, Ockerman K, Trieu N, Mars P, Klenke A, et al. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. *Aesthet Surg J*. 1 de Janeiro de 2024;44(1):60–7.
53. Isidro ML, Cordido F. Approved and off-label uses of obesity medications, and potential new pharmacologic treatment options. Vol. 3, *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2010. p. 125–45.
54. Updike WH, Pane O, Franks R, Saber F, Abdeen F, Balazy DD, et al. Is it Time to Expand Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Use for Weight Loss in Patients Without Diabetes? *Drugs*. 1 de Junho de 2021;81(8):881–93.
55. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Wegovy [Internet]. 2021. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
56. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Saxenda [Internet]. 2015. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
57. INFOMED: Base de dados de medicamentos de uso humano [Internet]. [citado 28 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

58. Alruwaili H, Dehestani B, Le Roux CW. Clinical impact of liraglutide as a treatment of obesity. *Clin Pharmacol*. 2021;13:53–60.
59. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. Vol. 13, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. SAGE Publications Ltd; 2022.
60. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy*. 1 de Outubro de 2015;35(10):926–34.
61. Lyu X, Yan K, Wang X, Xu H, Guo X, Zhu H, et al. A novel anti-obesity mechanism for liraglutide by improving adipose tissue leptin resistance in high-fat diet-fed obese mice. *Endocr J*. 2022;
62. CHMP. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - SAXENDA.
63. Das G. Liraglutide for overweight and obesity. Vol. 38, *Practical Diabetes*. John Wiley and Sons Ltd; 2021. p. 7–9b.
64. Park JH, Kim JY, Choi JH, Park HS, Shin HY, Lee JM, et al. Effectiveness of liraglutide 3 mg for the treatment of obesity in a real-world setting without intensive lifestyle intervention. *Int J Obes*. 1 de Abril de 2021;45(4):776–86.
65. Scott LJ. Liraglutide: A review of its use in the management of obesity. Vol. 75, *Drugs*. Springer International Publishing; 2015. p. 899–910.
66. Seo YG. Side effects associated with liraglutide treatment for obesity as well as diabetes. Vol. 30, *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome*. Korean Society for the Study of Obesity; 2021. p. 12–9.
67. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract*. 1 de Março de 2017;3(1):3–14.
68. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, Lewis B, Oslica R, Francis W, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 de Setembro de 2021;9(9):595–605.

69. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - RYBELSUS.
70. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet*. 25 de Agosto de 2018;392(10148):637–49.
71. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (Semaglutide): A New Weight Loss Drug for Chronic Weight Management. Vol. 70, *Journal of Investigative Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2022. p. 5–13.
72. Alorfi NM, Algarni AS. Clinical Impact of Semaglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, on Obesity Management: A Review. Vol. 14, *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 61–7.
73. Wojtara M, Syeda Y, Mozgala N, Mazumder A. Examining Off-Label Prescribing of Ozempic for Weight-Loss. *Qeios*. 6 de Junho de 2023;
74. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - WEGOVY. 2022.
75. Ojeniran M, Dube B, Paige A, Ton J, Lindblad AJ. Semaglutide for weight loss. Vol. 67, *Canadian Family Physician*. College of Family Physicians of Canada; 2021. p. 842.
76. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Clinical Insight on Semaglutide for Chronic Weight Management in Adults: Patient Selection and Special Considerations. Vol. 16, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 4449–61.
77. Tan HCQ, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 37, *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. ASEAN Federation of Endocrine Societies; 2022. p. 65–72.

78. Holst JJ, Madsbad S. Semaglutide seems to be more effective the other GLP-1Ras. Vol. 5, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2017.
79. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
80. Ruggiero R, Mascolo A, Spezzaferri A, Carpentieri C, Torella D, Sportiello L, et al. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Suicidal Ideation: Analysis of Real-Word Data Collected in the European Pharmacovigilance Database. *Pharmaceuticals*. 1 de Fevereiro de 2024;17(2).
81. Tobaiqy M, Elkout H. Analysis of Psychiatric Adverse Events for Semaglutide, Liraglutide, and Tirzepatide Reported to the EudraVigilance Database. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2023; Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3419258/v1>
82. Dragano NRV, Fernø J, Diéguez C, López M, Milbank E. Recent Updates on Obesity Treatments: Available Drugs and Future Directions. Vol. 437, *Neuroscience*. Elsevier Ltd; 2020. p. 215–39.
83. Williams Asif Nawaz Marc Evans DM, Williams DM, Nawaz Á M Evans ÁA. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. 2020; Disponível em: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12063873>.
84. Sánchez-Garrido MA, Brandt SJ, Clemmensen C, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. Vol. 60, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2017. p. 1851–61.
85. Son JW, Lim S. Glucagon-Like Peptide-1 Based Therapies: A New Horizon in Obesity Management. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 30 de Abril de 2024;39(2):206–21. Disponível em: <http://www.e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2024.1940>
86. Srivastava G, Apovian C. Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. Vol. 7, *Current obesity reports*. 2018. p. 147–61.
87. Spezani R, Mandarim-de-Lacerda CA. The current significance and prospects for the use of dual receptor agonism GLP-1/Glucagon. Vol. 288, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2022.

88. Hope DCD, Vincent ML, Tan TMM. Striking the Balance: GLP-1/Glucagon Co-Agonism as a Treatment Strategy for Obesity. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
89. Golubic R, Kennet J, Parker V, Robertson D, Luo D, Hansen L, et al. Dual glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor agonism reduces energy intake in type 2 diabetes with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2024;
90. Bailey CJ. GIP analogues and the treatment of obesity-diabetes. Vol. 125, *Peptides*. Elsevier Inc.; 2020.
91. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 21 de Julho de 2022;387(3):205–16.
92. Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. GLP-1/GIP analogs: potential impact in the landscape of obesity pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(5):587–97.
93. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Mounjaro [Internet]. 2022. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
94. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - MOUNJARO.
95. Wardeh R, Elbo Iswadi TH, Alsharayri H, Rashid F, Alhashemi N, Bashier A. Dual GLP-1/GIP Agonist Tirzepatide for Diabetes and Obesity: A Review of the Evidence. *Journal of Diabetes and Endocrine Practice*. Janeiro de 2024;07(01):15–24.
96. Rohani P, Malekpour Alamdari N, Bagheri SE, Hekmatdoost A, Sohoulí MH. The effects of subcutaneous Tirzepatide on obesity and overweight: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. Vol. 14, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2023.
97. Del Prato S, Gallwitz B, Holst JJ, Meier JJ. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity. *Obesity Reviews*. 1 de Fevereiro de 2022;23(2).

98. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*. 10 de Agosto de 2023;389(6):514–26.
99. Urva S, O’Farrell L, Du Y, Loh MT, Hemmingway A, Qu H, et al. The novel GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist retatrutide delays gastric emptying. Vol. 25, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 2784–8.
100. Jall S, Sachs S, Clemmensen C, Finan B, Neff F, DiMarchi RD, et al. Monomeric GLP-1/GIP/glucagon triagonism corrects obesity, hepatosteatosis, and dyslipidemia in female mice. *Mol Metab*. 1 de Maio de 2017;6(5):440–6.
101. Coskun T, Urva S, Roell WC, Qu H, Loghin C, Moyers JS, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab*. 6 de Setembro de 2022;34(9):1234-1247.e9.
102. Haddad F, Dokmak G, Bader M, Karaman R. A Comprehensive Review on Weight Loss Associated with Anti-Diabetic Medications. Vol. 13, *Life*. MDPI; 2023.
103. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. Vol. 8, *Current Obesity Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019. p. 156–64.
104. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 20 de Fevereiro de 2020;578(7795):444–8.
105. Day EA, Ford RJ, Smith BK, Mohammadi-Shemirani P, Morrow MR, Gutgesell RM, et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. Vol. 1, *Nature Metabolism*. Nature Research; 2019. p. 1202–8.
106. Siddiqui JA, Pothuraju R, Khan P, Sharma G, Muniyan S, Seshacharyulu P, et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. Vol. 64, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier Ltd; 2022. p. 71–83.

107. Feng WH, Bi Y, Li P, Yin TT, Gao CX, Shen SM, et al. Effects of liraglutide, metformin and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *J Diabetes Investig.* 1 de Março de 2019;10(2):399–407.
108. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. Vol. 78, *Drugs. Adis*; 2018. p. 1887–901.
109. Chukir T, Mandel L, Tchang BG, Al-Mulla NA, Igel LI, Kumar RB, et al. Metformin-induced weight loss in patients with or without type 2 diabetes/prediabetes: A retrospective cohort study. *Obes Res Clin Pract.* 1 de Janeiro de 2021;15(1):64–8.
110. CHMP. ANEXO I RCM Jardiance.
111. CHMP. ANEXO I RCM Invokana.
112. CHMP. ANEXO I RCM FORXIGA.
113. Pratama KG, Tandarto K, Hengky A. WEIGHT LOSS EFFECT OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 (SGLT2) INHIBITORS IN PATIENTS WITH OBESITY WITHOUT DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1 de Abril de 2022;18(2):216–24.
114. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs.* 28 de Fevereiro de 2019;79(3):219–30.
115. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. Vol. 19, *Obesity Reviews.* Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1630–41.
116. Zheng H, Liu M, Li S, Shi Q, Zhang S, Zhou Y, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Non-Diabetic Adults With Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology.* Frontiers Media S.A.; 2021.
117. Boyle CN, Lutz TA, Le Foll C. Amylin – Its role in the homeostatic and hedonic control of eating and recent developments of amylin analogs to treat obesity. Vol. 8, *Molecular Metabolism.* Elsevier GmbH; 2018. p. 203–10.

118. Dehestani B, Stratford NRS, le Roux CW. Amylin as a Future Obesity Treatment. Vol. 30, *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome*. Korean Society for the Study of Obesity; 2021. p. 320–5.
119. Kruse T, Hansen JL, Dahl K, Schäffer L, Sensfuss U, Poulsen C, et al. Development of Cagrilintide, a Long-Acting Amylin Analogue. *J Med Chem*. 12 de Agosto de 2021;64(15):11183–94.
120. D’Ascanio AM, Mullally JA, Frishman WH. Cagrilintide: A Long-Acting Amylin Analog for the Treatment of Obesity. *Cardiol Rev*. 1 de Janeiro de 2024;32(1):83–90.
121. Liberini CG, Koch-Laskowski K, Shaulson E, McGrath LE, Lipsky RK, Lhamo R, et al. Combined Amylin/GLP-1 pharmacotherapy to promote and sustain long-lasting weight loss. *Sci Rep*. 1 de Dezembro de 2019;9(1).
122. Malik M, Kanwal N, Hussain A. ROLE OF COMMUNITY PHARMACIST AND NUTRITIONISTS IN OBESITY MANAGEMENT: A LITERATURE REVIEW. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 1 de Fevereiro de 2017;10(2):40.
123. Garvey WT, Mahle CD, Bell T, Kushner RF. Healthcare professionals’ perceptions and management of obesity & knowledge of glucagon, GLP-1, GIP receptor agonists, and dual agonists. *Obes Sci Pract*. 1 de Junho de 2024;10(3).
124. O’Neal KS, Crosby KM. What is the Role of the Pharmacist in Obesity Management? *Curr Obes Rep*. Setembro de 2014;3(3):298–306.
125. Jordan M, Harmon J. Pharmacist interventions for obesity: improving treatment adherence and patient outcomes. *Integr Pharm Res Pract*. Julho de 2015;79.
126. Rosenthal M, Ward LM, Teng J, Haines S. Weight management counselling among community pharmacists: a scoping review. Vol. 26, *International Journal of Pharmacy Practice*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 475–84.
127. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrián-Cuenca A, de Torres-Sánchez A, et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med*. 1 de Janeiro de 2023;12(1).

