

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Uso de antidiabéticos no controlo da obesidade

Daniela Laneiro Araújo

Monografia orientada pelo Professor Doutor Rui Manuel Amaro Pinto,
Categoria Professor Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Uso de antidiabéticos no controlo da obesidade

Daniela Laneiro Araújo

**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,
Categoria Professor Auxiliar.

2023

Resumo

Tanto a diabetes como a obesidade são consideradas epidemias. De acordo com dados de 2021, pelo menos 2.8 milhões de pessoas morrem anualmente por excesso de peso ou obesidade. Na Europa, mais de metade da população com diabetes mellitus tipo 2 (50,9 - 98,6 %) é obesa, assim sendo, a redução de peso é fundamental na prevenção e na terapêutica de gestão da diabetes mellitus tipo 2.

A obesidade é uma doença crónica que requer tratamento, uma vez que as alterações do estilo de vida raramente reduzem o peso a longo prazo. A terapêutica atualmente aprovada pela EMA para o controlo da obesidade é reduzida. Apenas 4 fármacos são comercializados: orlistato, bupropiom/naltrexona, liraglutido (*Saxenda*) e semaglutido (*Wegovy*).

O uso de outros antidiabéticos além do liraglutido e semaglutido, seja da mesma classe ou de uma classe diferente, aumenta o leque de opções terapêuticas para controlo do peso em indivíduos obesos ou com excesso de peso. Estudos atuais mostram que além dos agonistas do recetor GLP-1, também os inibidores do SGLT2 apresentam efeitos limitativos no peso corporal. A tirzepatida, alguns análogos da amilina, como a cagrilintida, a oxintomodulina e os seus análogos são alguns exemplos de fármacos que estão a ser avaliados em ensaios clínicos como possível tratamento da obesidade ou excesso de peso.

Alguns antidiabéticos, como a insulina, as sulfonilureias e os derivados da fenilalanina, devem ser evitados em doentes obesos, uma vez que podem induzir aumento de peso.

Palavras-chave: Obesidade; Diabetes; Tratamento; Antidiabéticos

Abstract

Both diabetes and obesity are considered epidemics. According to data from 2021, at least 2.8 million people die annually due to overweight or obesity. In Europe, more than half of the population with type 2 diabetes (50.9 - 98.6 %) is obese, so weight reduction is key in the prevention and management therapy of type 2 diabetes.

Obesity is a chronic disease that requires treatment, as lifestyle changes rarely reduce weight in the long term. There are few therapies currently approved by EMA for the management of obesity. Only 4 drugs are marketed: orlistat, bupropion/naltrexone, liraglutide (*Saxenda*) and semaglutide (*Wegovy*).

The use of other antidiabetics besides liraglutide and semaglutide, either from the same or from a different class, increases the range of therapeutic options for weight control in overweight or obese individuals. Current studies show that in addition to GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors also have limiting effects on body weight. Tirzepatide, some amylin analogues such as cagrilintide, oxyntomodulin and its analogues are some examples of drugs that are being evaluated in clinical trials as a possible treatment for obesity or overweight.

Some antidiabetics, such as insulin, sulfonylureas, and phenylalanine derivatives should be avoided in obese patients, as they may induce weight gain.

Keywords: Obesity; Diabetes; Treatment; Antidiabetics

Agradecimentos

Um grande obrigado aos meus pais, por me terem apoiado em todos os momentos, não só ao longo do MICEF, mas também durante os anos escolares.

Um abraço à Catarina por ter sido a minha companhia ao longo dos últimos dois anos e à Maria por fazer parte deste grupo disfuncional. À Patrícia, à Márcia, ao Henrique, à Gabriela, à Mariana e à Eva por todos os momentos vividos desde o 1º ano académico até ao último.

Agradeço à minha avó Teresa, sem ela tinha sido difícil acabar o MICEF.

Também é importante agradecer a toda a equipa da Farmácia Diogo Marques que me acompanhou durante os 4 meses do estágio e me acolheram como se pertencesse desde sempre à família.

Um obrigado aos meus tios, Dina e Artur, por disponibilizarem a sua casa, comida e companhia durante os últimos 5 anos.

Por fim, mas não menos importante, agradeço ao Professor Doutor Rui Pinto pelo acompanhamento ao longo da realização da monografia.

Abreviaturas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AMPK: Proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato

ALT: Alanina Aminotransferase

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano

DGS: Direção Geral da Saúde

DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2

DPP4: Dipeptidilpeptidase-4

e.g.: Por exemplo

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

EUA: Estados Unidos da América

FDA: Food and Drug Administration

GIP: Polipéptido insulíntrópico dependente de glicose ou Péptido Inibidor Gástrico

GLP-1: Péptido-1 semelhante ao glucagon

HbA1c: Hemoglobina A1c ou glicada

5-HT: 5-Hidroxitriptamina

IDF: Federação Internacional de Diabetes

IMC: Índice de massa corporal

INFARMED: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, I.P.

Kcal: Quilocaloria

OMS: Organização Mundial de Saúde

PPAR: Recetores ativados pelos proliferadores do peroxissoma

SGLT2: Co-transportador do sódio e glicose 2

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SPEDM: Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Índice:

1	O problema: escassez de antidiabéticos no mercado	7
2	Diabetes vs. Obesidade	8
2.1	Obesidade.....	8
2.2	Diabetes Mellitus	9
2.3	“Diabesity” - Diabetes e Obesidade.....	10
3	Classes de Antidiabéticos	11
3.1	Insulina.....	11
3.2	Sulfonilureias	12
3.3	Derivados da fenilalanina	13
3.4	Análogos da amilina	14
3.5	Biguanidas.....	14
3.6	Tiazolidinedionas	16
3.7	Inibidores da alfa-glicosidase	16
3.8	Agonistas do recetor GLP-1.....	17
3.9	Inibidores da DPP4	18
3.10	Inibidores do SGLT2	18
4	Farmacoterapia no controlo da obesidade.....	21
4.1	Fármacos antidiabéticos.....	21
4.1.1	Liraglutido e Semaglutido.....	21
4.1.2	Perspetivas Futuras	22
4.1.2.1	Agonistas do recetor GLP-1.....	22
4.1.2.2	Inibidores do SGLT2	23
4.1.2.3	Tirzepatida	23
4.1.2.4	LY3437943	24
4.1.2.5	Cagrilintida	25
4.1.2.6	ALT-801	25
4.1.2.7	Oxintomodulina	25
4.2	Outros fármacos	27
4.2.1	Orlistato.....	27
4.2.2	Bupropiom / Naltrexona	27
4.2.3	Fentermina/Topiramato.....	28
4.2.4	Lorcaserina.....	29
4.2.5	Rimonabant	30
4.2.6	Sibutramina	30
4.3	Comparação das opções farmacológicas	30
5	Papel do Farmacêutico no controlo da obesidade.....	32
6	Conclusões	34
	Referências Bibliográficas	35

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Resumo de algumas características das classes de antidiabéticos	19
--	----

1 O problema: escassez de antidiabéticos no mercado

Recentemente, foi bastante abordado nos *media* a rutura de stock do semaglutido, em Portugal e também a nível mundial. Este antidiabético tornou-se viral na rede social *TikTok*, onde foi divulgado, tanto pela população geral como por celebridades internacionais, como uma forma rápida e eficaz para perder peso (1). Em 2022, o semaglutido apresentou um encargo de cerca de 27 milhões de euros para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), 19,8 milhões de euros a mais quando comparado com o ano 2021 (2,3). O semaglutido está aprovado pela FDA para tratamento da obesidade, mas na Europa apenas o *Wegovy* se encontra aprovado para este efeito. O *Wegovy* não é comercializado em Portugal, somente o *Ozempic* está disponível a nível nacional.

Foram registadas dificuldades no acesso a alguns fármacos para o tratamento da diabetes que também demonstraram a sua eficácia em doentes obesos. É de salientar que estes fármacos estão a ser utilizados por indivíduos que procuram reduzir o seu peso, não sendo todos eles necessariamente elegíveis para esta terapêutica.

Atualmente, a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) e a Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade tomaram uma posição favorável quanto à comparticipação dos antidiabéticos para controlo da obesidade e encontram-se a negociar com as autoridades competentes.

Por sua vez, no Reino Unido, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Assistência (NICE) anunciou a disponibilização de injeções de semaglutido para cerca de 10 mil pessoas. Estes indivíduos só conseguem aceder à medicação mediante receita médica por parte de um especialista em controlo de peso, juntamente com informações de outros profissionais (4).

2 Diabetes vs. Obesidade

2.1 Obesidade

O excesso de peso e a obesidade são definidos como a acumulação excessiva ou anormal de gordura que representa risco para a saúde. Nos adultos, um índice de massa corporal (IMC) acima de 25 é considerado excesso de peso, e acima de 30 é obesidade (5). Nas crianças, a idade deve ser considerada. Nos casos de obesidade, esta pode ser classificada em 3 classes; classe 1 quando o IMC está entre os 30 e abaixo dos 35, classe 2 entre 35 e 39,9 e, por fim, classe 3 ou obesidade severa quando o IMC é igual ou maior que 40 (6,7). A principal causa do excesso de peso é o desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas.

Este problema de saúde é fator de risco para várias doenças crônicas, tais como as doenças cardiovasculares. A obesidade está associada a alguns tipos de cancro, incluindo mama, ovário, próstata, rim e cólon. O excesso de peso pode também levar ao aparecimento de diabetes (8).

De acordo com dados de 2021, pelo menos 2.8 milhões de pessoas morrem anualmente por excesso de peso ou obesidade. A obesidade tem aumentado para proporções epidémicas. Em 2016, 39% dos adultos com 18 ou mais anos tinham excesso de peso e 13% eram obesos (9).

Em Portugal, 57,5% (63,1% dos homens e 52% das mulheres) dos adultos vivem com excesso de peso, dos quais 20,8% (20,3% dos homens e 21,2% das mulheres) têm obesidade (10).

Foi divulgado no Relatório da Obesidade da Região Europeia da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2022, que cerca de dois terços dos adultos e uma em cada três crianças em idade escolar vivem com excesso de peso ou obesidade. O excesso de peso, incluindo a obesidade, também está entre os principais fatores de risco para carga da doença no nosso país, contribuindo para cerca de 9% da mortalidade. Quanto à perda de qualidade de vida, 6,7% dos anos totais são vividos com incapacidade.

Estima-se que, em Portugal, mais de 20% das mulheres grávidas vivam com obesidade, apresentando um risco mais elevado para desenvolverem diabetes gestacional, entre outros problemas (8).

A abordagem terapêutica começa por alterações no estilo de vida, tais como prática de exercício físico e dieta restrita em calorias (11). De acordo com as *guidelines* da obesidade, uma perda de peso com significado clínico corresponde a uma perda de pelo menos 5% do peso base (antes do início do tratamento) associada a melhoria dos fatores de risco cardio-metabólicos (12).

2.2 Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crónica que pode ter várias etiologias (13). Esta condição resulta de diversas alterações fisiopatológicas que levam a níveis elevados de glucose no sangue. O aumento permanente da glicemia deve-se principalmente à ação deficiente ou carência da insulina. A maioria dos casos de diabetes são classificados como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), que afeta sobretudo pessoas adultas e idosas, com excesso de peso ou obesidade e com estilos de vida pouco saudáveis. A diabetes tipo 1 é menos comum, afeta sobretudo adolescentes ou jovens adultos e resulta da destruição irreversível das células β do pâncreas, geralmente associadas a condições autoimunes. Há ainda a diabetes gestacional que pode ocorrer durante a gravidez ou após o parto.

Na nota introdutória ao estudo sobre o “Programa Nacional para a Diabetes – Desafios e Estratégias 2021”, apresentado pela Direção Geral da Saúde, a Dr.^a Graça Freitas refere que a Diabetes mantém uma prevalência elevada e com tendência crescente em todo o mundo (14). Estima-se que existam cerca de 400 milhões de diabéticos, a nível mundial. Portugal é um dos países europeus com maior prevalência desta doença, tendo aproximadamente 830 mil pessoas inscritas no Serviço Nacional de Saúde.

Em 2021, a Federação Internacional de Diabetes apontou uma prevalência de diabetes, em Portugal, de 13% na população entre os 20 e os 79 anos. Existe mais de 25% de pessoas com pré-diabetes (15).

A diabetes não controlada está associada a complicações micro e macro vasculares, e metabólicas e aumenta entre duas e quatro vezes mais o risco de morte por enfarte do miocárdio e doenças cerebrovasculares.

2.3 “Diabesity” - Diabetes e Obesidade

“*Diabesity*” é um termo inglês utilizado para descrever a ligação fisiopatológica entre diabetes e obesidade ou excesso de peso (16).

O aumento do tecido adiposo constitui um dos fatores de risco de desenvolvimento da diabetes. Os fatores que ligam a diabetes à obesidade estão relacionados à genética, à dieta hipercalórica, estilo de vida sedentário e stress.

A subida de casos de obesidade, nos últimos anos, tem levado a um crescimento da prevalência de DM2.

Indivíduos de baixo status socioeconómico têm menos oportunidades o que pode causar mais stress e consequentemente aumentar os níveis de hormonas de stress, tais como, o cortisol, as catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina), glucagon e hormona do crescimento, o que poderá alterar a deposição de gordura, aumentar a gordura visceral e aumentar o risco de desenvolvimento de DM2 (17).

Os indivíduos diabéticos não insulino-dependentes e obesos podem necessitar de alterações na dieta, como restrição de hidratos de carbono, aumentar a prática de exercício físico e/ou usar fármacos hipoglicemiantes.

3 Classes de Antidiabéticos

Como foi mencionado no ponto anterior, a diabetes pode ser controlada de várias formas: alterações na alimentação, prática de exercício físico e/ou uso de fármacos antidiabéticos. A escolha do antidiabético depende do tipo de diabetes e da situação clínica do doente, tendo em conta as recomendações para controlo dos níveis de glucose no sangue e para os valores de hemoglobina glicada (HbA1c) (18,19).

No caso de doentes com diabetes tipo 1, como já foi referido, as células β pancreáticas têm a sua ação reduzida e, por esta razão, a terapêutica passa por administração de insulina.

Em relação à diabetes tipo 2, os antidiabéticos podem ser classificados de formas diferentes.

Os agentes insulíntrópicos ou secretagogos estimulam a libertação de insulina pelas células β pancreáticas e, por sua vez, dividem-se em dependentes da glucose - agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP4) - e independentes da glucose - sulfonilureias e meglitinidas. Os agentes não-insulíntrópicos são efetivos em doentes sem células β funcionais e são independentes da produção de insulina. Este grupo inclui as biguanidas, os inibidores do co-transportador do sódio e glucose 2 (iSGLT2), as tiazolidinedionas, os inibidores da alfa-glicosidase e análogos da amilina (20).

Podem ainda estar classificados como (I) fármacos que estimulam a libertação de insulina através da ligação ao recetor da sulfonilureia (sulfonilureias, derivados da fenilalanina); (II) fármacos que baixam os níveis de glucose através da ação do fígado, músculo e tecido adiposo (biguanidas, tiazolidinedionas); (III) fármacos que afetam a absorção da glucose (inibidores da alfa-glicosidase) e (IV) fármacos que mimetizam o efeito das incretinas ou prolongam a sua ação (agonistas do recetor GLP-1, inibidores da DPP4, inibidores do SGLT2).

3.1 Insulina

Existem vários tipos de insulinas, classificadas principalmente de acordo com a duração e/ou velocidade da sua ação:

- Ação Curta: Insulina Regular
- Ação Rápida: Insulina Lispro, Insulina Aspártico e Insulina Glulisina
- Ação Intermédia: Insulina NPH
- Ação Prolongada: Insulina Glargina e Insulina Detemir

A terapêutica com insulina atua através da ativação dos recetores de insulina que se encontram nas membranas celulares e da diminuição dos sinais em múltiplos tecidos sensíveis a esta. Existe uma relação inversa entre a molécula de insulina e o seu recetor, ou seja, níveis altos de insulina diminuem os recetores de insulina celulares.

Como é uma hormona anabólica, pode levar ao aumento de peso através da inibição do catabolismo proteico, estimulação da lipogénese, diminuição do metabolismo basal e aumento do armazenamento de gordura.

A insulina endógena sofre efeito de 1ª passagem e, deste modo, vai inibir a gluconeogénese. A insulina exógena tem um efeito predominante nos músculos e tecido adiposo, ao contrário da insulina endógena que apresenta maior efeito a nível hepático. O uso de insulina em diabéticos deve ser avaliado tendo em conta os prós e contras desta molécula.

A insulina pode antecipar a insuficiência cardíaca. Esta molécula auxilia a entrada do potássio para o interior da célula e pode levar a hipocalémia. Os excipientes usados nas injeções de insulina podem causar reações alérgicas.

Num estudo realizado no Reino Unido, “*United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*”, os doentes tratados com insulina ganharam 6 kg, enquanto os doentes tratados com sulfonilureias tiveram um aumento de 1,7 – 2,6 kg (21).

Além dos efeitos adversos já apresentados, as insulinas também estão muitas vezes associadas a casos de hipoglicemia. A hipoglicemia nos idosos pode levar a isquemia cardíaca, arritmia, enfarte do miocárdio e morte súbita. A Insulina NPH não apresenta este risco.

3.2 Sulfonilureias

São exemplos desta classe: tolbutamida, acetoexamida, tolazamida e cloropropamida (1º geração – não comercializadas em Portugal) e glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida (2ª geração).

Estimulam a libertação de insulina, independentemente dos níveis de glicose no sangue, através da ligação ao recetor associado às células β do pâncreas. Os recetores da sulfonilureia (SUR) são proteínas atípicas que apresentam dois locais de ligação, o da sulfonilureia e o local da meglitinida, e regulam a atividade dos canais de potássio (K^+) sensíveis ao ATP expressos na maioria dos tecidos com potencial de membrana (22,23). Estes canais são importantes na regulação da secreção da insulina por parte das células β pancreáticas. A ligação da sulfonilureia ao seu recetor nas células β resulta no fecho dos canais de K^+ sensíveis ao ATP, que por sua vez leva à abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem. O fluxo de cálcio que entra nas células pancreáticas culmina na exocitose das vesículas de insulina armazenadas, aumentando os níveis desta hormona no plasma (24). As sulfonilureias de 2ª geração têm maior afinidade para o recetor em comparação aos fármacos de 1ª geração. As sulfonilureias têm capacidade de diminuir a gluconeogénese, a clearance da insulina no fígado e reduzir a quebra dos ácidos gordos (25). Esta classe apresenta maior risco de hipoglicemia. Também apresenta risco de aumento de peso, cerca de 1,8 - 2,6 kg.

Todas as sulfonilureias ligam-se às proteínas plasmáticas e são metabolizadas pelo fígado com eliminação a nível renal, além disso, as sulfonilureias de 2ª geração também podem ser eliminadas parcialmente pela bÍlis. O tempo de semi-vida pode ser 2-4 horas para a glipizida ou 5-9 horas para a glimepirida. Estão contraindicadas em doentes hepáticos e renais, e em grávidas.

3.3 Derivados da fenilalanina

São exemplos desta classe: nateglinida (aprovada pelo INFARMED), repaglinida e mitiglinida (não comercializadas em Portugal)

Os derivados da fenilalanina são secretagogos de insulina, estimulam a libertação rápida e transiente de insulina. Apesar de apresentar afinidade mais fraca para os SUR e uma capacidade de dissociação maior, a ação dos derivados da fenilalanina é semelhante à ação das sulfonilureias (26). Cada fármaco desta classe tem um local de ligação diferente, o que explica as diferenças nas suas propriedades. É necessário a presença de cálcio extracelular para a repaglinida atuar (27).

Assim como as sulfonilureias, a sua ação é independente dos níveis de glicose no sangue, e apresenta um risco de hipoglicemia elevado, uma vez que a sua ação é rápida

(pico de insulina em 1-2 horas) e apresenta um tempo de semi-vida curto (1 a 1,5 horas) (28). O potencial aumento de peso é menor e, por isso, os derivados da fenilalanina são uma escolha melhor quando comparados com a classe anteriormente referida para tratamento da diabetes em doentes com excesso de peso. Podem ser administrados em doentes com insuficiência renal e idosos.

3.4 Análogos da amilina

É exemplo desta classe: pramlintida.

A amilina é uma hormona humana libertada pelas células β pancreáticas e está envolvida na libertação de insulina e glucagon. Assim como a insulina, os doentes diabéticos também apresentam deficiência de amilina.

Esta classe de antidiabéticos é um análogo sintético da amilina e liga-se aos seus recetores. Regulam a velocidade do esvaziamento gástrico, reduzem a ingestão de alimentos, atenuam a secreção de ácido gástrico estimulada pela pentogastrina e a secreção de lipase e amilase estimulada pela colecistoquinina (CCK) (29). Inibe a secreção de glucagon exceto em casos de hipoglicemia. A pramlintida é metabolizada e excretada pelos rins. Apenas cerca de 60% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas.

Este fármaco apresenta efeitos anorexígenos. Os efeitos adversos mais observados são: náuseas, vômitos, anorexia e hipoglicemia (30).

Em 2005, a FDA aprovou a Pramlintida, um análogo da amilina, como adjuvante da insulina no tratamento da diabetes tipo 1 e 2. Os riscos e benefícios do uso deste fármaco continuam a ser avaliados (19,29).

3.5 Biguanidas

É exemplo desta classe: metformina.

É um dos antidiabéticos mais prescritos a nível mundial e já é utilizado há cerca de 40 anos. Apesar de ser um ativador do AMPK hepático, inibe o AMPK do hipotálamo e previne o aumento da expressão de neuropéptido Y, um péptido orexigénico que conduz à redução da ingestão de alimentos (31,32). O aumento do

AMP em relação ao ATP ativa a AMPK hepática e assim ocorre inibição da lipogénese, recaptação de glucose pelo fígado e redução da sua produção a nível hepático (33,34). Pensa-se que a diminuição do apetite possa advir da alteração da absorção dos ácidos biliares, do aumento da secreção de GLP-1 e do péptido YY (35,36). Foram observados efeitos diretos e indiretos da metformina no SNC. Em doentes com DMT2, a metformina induziu diminuições metabólicas no cérebro (37,38).

É importante considerar que a obesidade também pode estar relacionada com o aumento ou diminuição de várias espécies de bactérias entéricas (39). Estudos realizados com metformina em ratos mostraram um aumento na quantidade de *Akkermansia muciniphila* e um aumento da bactéria que produz ácidos gordos de cadeia curta (40–42). A *A.muciniphila* é uma bactéria gram-negativa cuja concentração é inversamente proporcional à obesidade e à diabetes (43).

Os níveis elevados de metformina nos enterócitos estão relacionados com o aumento do *uptake* de glucose nestas células (44). A glucose é usada para produção de lactato (45), que pode estar associado ao aparecimento de sintomas gastrointestinais, tais como, diarreia, inchaço e desconforto GI. Estes sintomas também podem estar relacionados com o excesso de libertação de serotonina no intestino (46).

O “*Diabetes Prevention Study*”, com objetivo de examinar o impacto da metformina nos parâmetros metabólicos de pessoas com elevado risco para DMT2, mostrou uma redução de peso de aproximadamente 2,1kg que persistiu durante 10 anos (47). Outros estudos demonstraram perdas de peso de 2 kg com metformina 850mg duas vezes por dia (48) e 2,8 kg após 1 mês de tratamento com metformina (49). Em certas bases de dados, a metformina é considerada como neutra. Entretanto, o uso desta substância como forma de prevenir aumentos de peso em várias doenças tem sido estudado. Apesar dos dados apresentados anteriormente, nem a FDA nem o INFARMED aprovaram a metformina como agente de emagrecimento.

O tempo de semi-vida da metformina é de 1,5 a 3 horas. Não se liga às proteínas plasmáticas nem é metabolizada. É excretada pelos rins na forma ativa. Posto isto, em doentes renais, os níveis plasmáticos aumentam e há maior risco de acidose láctica.

3.6 Tiazolidinedionas

São exemplos desta classe: Pioglitazona e Rosiglitazona (não comercializada em Portugal devido aos efeitos cardiovasculares graves, continua a ser comercializada nos EUA).

As tiazolidinedionas são agonistas seletivos do PPAR-gama e regulam a expressão genética através da ligação ao PPAR-gama e PPAR-alfa. O PPAR-gama é um fator de transcrição que pertence à família dos recetores nucleares envolvidos no metabolismo energético e encontra-se expresso no tecido adiposo, no fígado, no músculo esquelético e liso, nas células endoteliais dos vasos renais, no coração e no trato gastrointestinal. O efeito sensibilizante à insulina deve-se, diretamente, ao aumento do *uptake* de ácidos gordos e armazenamento no tecido adiposo, e indiretamente às alterações da libertação de adipocinas. O aumento do tecido adiposo e a retenção de líquidos, pode levar ao aumento de peso em doentes que façam esta terapêutica. Estas ações melhoram a libertação e a ação da insulina (23).

A pioglitazona é metabolizada pelo CYP2C8 e CYP3A4. Apesar de não haver casos reportados de lesão hepática provocada por estes 2 fármacos, não devem ser administrados em doentes com doença hepática ativa ou com níveis pré-tratamento de ALT elevados. Foram identificados alguns fatores negativos associados à pioglitazona, entre os quais, aumento do risco de insuficiência cardíaca, cancro da bexiga, osteoporose secundária e fraturas.

3.7 Inibidores da alfa-glicosidase

É exemplo desta classe: acarbose

A alfa-glicosidase é uma enzima que se encontra no intestino e tem como função clivar os polissacarídeos da dieta em monossacarídeos e induzir a sua absorção. Como o nome indica, os inibidores da alfa-glicosidase inibem esta enzima e assim, diminuem a absorção dos hidratos de carbono (HC) no intestino e a sua digestão. Recentemente, observou-se que estes fármacos aumentam os níveis de incretinas através de um mecanismo diferente dos inibidores da DPP4. Ao diminuírem a absorção de hidratos de carbono no intestino delgado, aumentam a quantidade destes que chegam ao íleo onde

há produção de GLP-1 por parte das células L enteroendócrinas (50). A acarbose pode ser utilizada no tratamento da diabetes tipo 1 e tipo 2.

Este fármaco é metabolizado no trato gastrointestinal, principalmente pelas bactérias intestinais. Maior parte é excretada nas fezes, mas a pequena quantidade que é absorvida para a circulação sistêmica é excretada pelos rins. A diarreia e a flatulência são os efeitos adversos mais observados

3.8 Agonistas do recetor GLP-1

São exemplos desta classe: liraglutido, dulaglutido, semaglutido e exenatido.

Os agonistas do recetor GLP-1 são análogos do GLP-1 e, conseqüentemente, ligam-se aos seus recetores. Foram desenvolvidos de modo a mimetizar o GLP-1 endógeno, mas têm capacidade de resistir à degradação enzimática do DPP-4 (51,52). O GLP-1 é libertado pelas células enteroendócrinas e controla os níveis de glicose no sangue através do aumento da secreção de insulina e da inibição da secreção de glucagon, ambos dependentes da glicose (53).

A diminuição do esvaziamento gástrico (efeito dose-dependente) e da ingestão de alimentos e também a diminuição da motilidade gástrica e do intestino delgado aumentam a absorção de nutrientes ao mesmo tempo que limitam o ganho de peso (51,53). Além disto, esta classe de antidiabéticos inibe a secreção pós-prandial de quilomicras e diminui os níveis de triglicéridos em circulação. Também controlam a homeostase da glicose através da sua ação nas células pancreáticas e noutros tecidos, tais como, trato gastrointestinal, fígado e cérebro. Atuam no sistema nervoso central (efeito no hipotálamo) e causam saciedade e, assim, diminuem o apetite e a ingestão de alimentos (54,55).

Quando comparados entre si, os fármacos desta classe não mostraram diferenças significativas. Contudo o dulaglutido e o liraglutido mostraram uma maior capacidade de controlo dos níveis de glucose no sangue que o exenatido 2x/dia. O semaglutido também se mostrou superior ao exenatido quanto ao controlo dos níveis de glicose no sangue e à redução do peso. A perda de peso associada com o agonismo do recetor do GLP-1 melhora a sensibilidade à insulina (53). Esta classe pode levar a perdas de peso entre 0,9 kg e 5,3 kg.

A excreção efetua-se principalmente pelos rins, mas também pode ocorrer pelas fezes, sendo assim, os análogos do GLP-1 estão contraindicados em casos de insuficiência renal.

O tempo de semi-vida pode variar entre os fármacos desta classe, 2-5 horas no caso do exenatido e 12 horas a 5 dias no caso do liraglutido e dulaglutido, respetivamente (56). Por sua vez, o semaglutido apresenta uma semi-vida de cerca de 7 dias por estar ligado, quase na totalidade, às proteínas plasmáticas.

3.9 Inibidores da DPP4

São exemplos desta classe: sitagliptina, vildagliptina, alogliptina e saxagliptina.

Bloqueiam a degradação do GLP-1 e do péptido inibidor gástrico (GIP) através da inibição da DPP4 e, deste modo, aumentam os seus níveis em circulação. O GLP-1 e o GIP estimulam a resposta pancreática dependente da glicose. A ativação do GLP-1 terá os mesmos efeitos da classe referida anteriormente. Os inibidores da DPP4 melhoram a função das células β pancreáticas e têm impacto no perfil lipídico pós-prandial, levando à diminuição dos níveis de triglicéridos e apolipoproteína B-48. Apresentam baixo risco de hipoglicemia e de aumento de peso. Os efeitos adversos mais comuns são nasofaringite, infeções respiratórias do trato superior e cefaleias.

A eliminação é efetuada maioritariamente pelos rins, mas também pode ser detetada alguma quantidade nas fezes. No caso da vildagliptina, o tempo de semi-vida é de 2 horas quando administrada por via oral ou 3 horas por via intravenosa. No caso da sitagliptina e da alogliptina, o tempo de semi-vida é de 11-12 horas e 21 horas, respetivamente.

3.10 Inibidores do SGLT2

São exemplos desta classe: dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina.

Bloqueiam a ação do SGLT2, o que leva ao aumento da eliminação da glicose através da urina por diminuição da sua reabsorção, reduzindo, desta forma, os níveis de glicose no sangue (57). Induz a excreção renal de cerca de 75g de glicose (~300 kcal) e, esta perda de calorías pode se representar em reduções de peso de aproximadamente

1,5 – 2 kg. Esta perda de peso é menor do que o esperado, uma vez que esta classe de antidiabéticos origina um aumento do consumo energético que se traduz num aumento do apetite e da ingestão de alimentos (58).

Como apresenta um mecanismo de ação independente da insulina, pode ser eficaz em casos onde não há células β pancreáticas funcionais.

Os fármacos desta classe ligam-se, na sua maioria, às proteínas plasmáticas e são eliminados pela urina e pelas fezes. O tempo de semi-vida da empagliflozina é de 12,4 horas. Por outro lado, a dapagliflozina tem um tempo de semi-vida de aproximadamente 14 horas.

Diabéticos a fazer este fármaco têm maior risco de desenvolver infeções no trato urinário, urosepsis e um risco baixo de hipoglicemia. À medida que os níveis de glicemia atenuam, a excreção de glicose pelos rins também vai diminuindo. Os inibidores do SGLT2 em monoterapia não apresentam uma redução de peso suficiente para ser utilizado de modo eficaz no tratamento da obesidade.

Tabela 1 - Resumo de algumas características das classes de antidiabéticos

Classe	Efeito no peso corporal	Risco de hipoglicemia
Insulina	Aumento	Sim
Análogos da Amilina	Perda	Não, se a insulina não for usada concomitantemente
Sulfonilureias	Aumento	Sim
Derivados da fenilalanina	Aumento	Sim
Biguanidas	Neutro ou Perda	Não
Tiazolidinedionas	Aumento	Não
Inibidores da alfa-glicosidase	Neutro	Não
Agonistas do recetor GLP-1	Perda	Não

Inibidores da DPP4	Neutro	Não
Inibidores do SGLT2	Perda	Não

4 Farmacoterapia no controlo da obesidade

Um tratamento da obesidade efetivo é capaz de melhorar o peso corporal e controlar os níveis de glicose em simultâneo. Atualmente há vários fármacos aprovados para o tratamento da obesidade, destacando-se o orlistato, a combinação do bupropiom (fraco inibidor da dopamina neuronal e da reabsorção da noradrenalina) com a naltrexona (antagonista opiáceo mu), o liraglutido e o semaglutido (agonistas do recetor GLP-1). Existe também a combinação fentermina/topiramato, lorcaserina, rimonabant e sibutramina que não se encontram aprovados ou foram retirados do mercado europeu (11,59,60).

4.1 Fármacos antidiabéticos

4.1.1 Liraglutido e Semaglutido

Como referido no ponto 3.8, os agonistas do recetor GLP-1 atuam no sistema nervoso central (efeito no hipotálamo) causando saciedade e, assim, diminuindo o apetite (54,55).

Quando analisados os resultados de 3 ensaios clínicos com antidiabéticos desta classe em indivíduos sem diabetes, a perda de peso foi de 3,2 kg, 4,3 kg e 2.1 kg. Em indivíduos com diabetes, as perdas foram de 2,8 kg, 3,4 kg e 2,3 kg.

Em relação ao liraglutido, doses de 3 mg por dia mostraram benefício no tratamento da obesidade em doentes sem diabetes, com perdas de peso entre 4,4 - 6,4 kg (56,61). Na dosagem de 1,2 mg por dia, foram registadas perdas de peso de 1,7 kg (56,62). O efeito do liraglutido no peso corporal é dose-dependente. Este fármaco foi aprovado pela FDA em 2014 e pela EMA em 2015 para tratamento da obesidade em adultos (63). Em 2020, foi aprovado para tratamento da obesidade em doentes pediátricos acima dos 12 anos. O *Saxenda*, nome comercial da solução injetável de liraglutido (6 mg/mL), está atualmente autorizado pela EMA como complemento para controlo do peso em doentes obesos ou com excesso de peso, com pelo menos uma comorbidade associada ao peso, com no mínimo 12 anos e peso corporal superior a 60 kg (64). A posologia é de 0,6 mg uma vez por dia, no início. A dose deve ser aumentada 0,6 mg por semana até serem atingidos 3,0 mg uma vez por dia (dose de manutenção).

Em relação ao semaglutido, está aprovado pela FDA para tratamento da obesidade (65). Em Portugal, de acordo com o Formulário Nacional de Medicamentos está aprovado para “tratamento da Diabetes mellitus Tipo 2 em doentes obesos (IMC \geq 35 kg/m²), em adição à dieta e exercício físico” (66). Em relação a esta substância ativa, apenas o *Wegovy* está aprovado na Europa para tratamento da obesidade ou do excesso de peso associado a pelo menos uma comorbilidade relacionada ao peso (67,68).

Nos estudos realizados observou-se que tanto a administração oral como a subcutânea induziram perda de peso, no entanto, a administração subcutânea do fármaco levou a uma redução de peso maior que a administração oral.

Em ensaios clínicos realizados em doentes obesos, doses de 0,2 mg por dia ou mais resultaram numa redução de peso mais significativa que o placebo e que 3 mg/dia de liraglutido (69). Uma dose de 0,4 mg/dia está associada a uma perda de peso de aproximadamente 13,8%. A administração de 1 mg uma vez por semana, durante 12 semanas, levou a reduções de peso de 5 kg (11).

Ao contrário do liraglutido que é administrado diariamente, o semaglutido tem uma administração semanal.

O efeito destes fármacos na diabetes e na obesidade depende da duração da diabetes, do grau de obesidade e das características dos doentes que estão a ser tratados.

4.1.2 Perspetivas Futuras

Existem vários ensaios clínicos a decorrer, em diferentes fases, com novos fármacos em desenvolvimento ou com fármacos já comercializados, mas com o objetivo de adquirir uma indicação diferente.

4.1.2.1 Agonistas do recetor GLP-1

O dulaglutido apresenta um mecanismo de ação semelhante ao liraglutido e ao semaglutido, uma vez que pertencem à mesma classe de antidiabéticos. O dulaglutido é comercialmente conhecido como *Trulicity* e não está aprovado pelo INFARMED para redução de peso em doentes obesos, mas está a ser utilizado *off-label*. Doentes tratados com doses de 5 mg e 8 mg por semana, mostraram reduções de peso de 2,5 kg e 2,0 kg, respetivamente (56). Quando tratados com doses de 1,5 mg/dia, ao fim de 26 semanas, houve uma redução de peso entre 2,90 e 3,18 kg (70).

O exenatido também pertence aos agonistas do recetor GLP-1. Em combinação com a metformina levou a perdas de peso de 2,8 kg a mais que os doentes anteriormente tratados com metformina em monoterapia. Durante um estudo realizado durante 30 semanas com exenatido de libertação prolongada, ocorreu um período de perda de peso rápido, 3% dos participantes apresentaram perdas de peso acima dos 1,5 kg por semana (71).

4.1.2.2 Inibidores do SGLT2

Tendo em conta a falta de sucesso dos inibidores do SGLT2 em monoterapia para o tratamento da obesidade e o aumento de apetite que podem causar, o uso desta classe juntamente com outros fármacos com mecanismos de ação diferente, como os supressores de apetite, demonstraram resultados promissores. Um fármaco anorexigénico (e.g. agonista do recetor do GLP-1) pode contrariar o aumento da ingestão de alimentos que resulta da perda energética durante a terapêutica com os inibidores do SGLT2. A perda calórica na urina que advém do uso dos iSGLT2 compensa a diminuição do gasto energético após a perda de peso conseguida com a terapêutica supressora do apetite.

Um estudo efetuado com a dapagliflozina em combinação com o exenatido (agonista do recetor GLP-1) em doentes obesos e diabéticos mostrou perdas de peso maiores do que em doentes a tomar dapagliflozina em monoterapia (72). Esta combinação originou perdas de 4,5 kg em 24 semanas e atingiu perdas de 5,7 kg em 52 semanas, em indivíduos não diabéticos (73). Outro estudo revelou que a canagliflozina 100 mg em monoterapia levou a reduções de peso de 2,8 kg (74).

Ao longo dos vários estudos realizados com os iSGLT2 observou-se que as alterações do peso variam significativamente entre indivíduos. A adição desta classe de antidiabéticos pode melhorar o controlo de peso a curto e longo prazo.

4.1.2.3 Tirzepatida

A Tirzepatida, denominada a nível comercial como *Mounjaro*, é uma agonista do recetor do GIP e do GLP-1 que se encontram presentes nas células α e β pancreáticas, no cérebro, no coração, nos intestinos e nos rins (75). Os recetores GIP também se

encontram nos adipócitos. A sua atividade no recetor GIP é semelhante à hormona nativa, no entanto, é inferior no recetor GLP-1. A sua ação no recetor do GLP-1 é semelhante à dos agonistas do recetor GLP-1. Por sua vez, a ação no recetor GIP também estimula a libertação de insulina, mas, ao contrário do caso anterior, vai estimular a libertação de glucagon em situações de hipoglicemia. A tirzepatida tem capacidade de melhorar a libertação de insulina e a sensibilidade a esta.

Os estudos SURPASS demonstraram uma capacidade maior desta substância em diminuir o peso quando comparados com o placebo e outros comparadores ativos. As perdas de peso foram de aproximadamente 6,2 kg a 12,9 kg, sendo utilizadas doses de 5 mg, 10 mg e 15 mg (76). Todas as doses de tirzepatida estudadas levaram a maiores reduções de peso quando comparadas com o semaglutido 1 mg, sendo que a redução do peso com a dose de 15 mg foi o dobro da redução com semaglutido (- 12,4 kg vs. - 6,2 kg). Também foram observadas reduções de peso quando a tirzepatida foi combinada com fármacos associados ao ganho de peso, como a insulina ou as sulfonilureias.

Atualmente, encontra-se na fase 3 dos ensaios clínicos para tratamento de doentes obesos. Os efeitos adversos mais frequentemente observados foram as náuseas, vômitos e outros distúrbios gastrointestinais (75,77).

4.1.2.4 LY3437943

Nos últimos tempos, estão a ser desenvolvidas novas substâncias para tratamento da diabetes que apresentam efeitos a nível do peso corporal.

LY3437943 ou *Retatrutide* é um agonista dos recetores GLP-1, GIP e glucagon, que se encontra em fase 2 dos ensaios clínicos para tratamento da DMT2 e também da obesidade ou excesso de peso. Apresenta menos potência do que o glucagon e GLP-1, mas mais potência que o GIP endógeno. As doses mais elevadas induziram tanto uma redução da glicose plasmática como da hemoglobina glicada.

Em relação ao peso, os indivíduos que receberam doses de 3, 6, 9 e 12 mg de LY3437943 demonstraram reduções de peso até 8,96 kg. O fármaco mostrou um perfil de segurança aceitável e tendo em conta a sua farmacocinética é possível obter administrações 1 vez por semana (78).

4.1.2.5 Cagrilintida

Cagrilintida é um análogo de ação longa da amilina que está a ser estudado para controlo de peso em doentes obesos. Num estudo realizado em 2019 com duração de 26 semanas, todas as doses de cagrilintida (0,3; 0,6; 1,2; 2,4 e 4,5 mg por semana) induziram perdas de peso mais significativas que o placebo (6,4 - 11,5 kg vs. 3,3 kg, respetivamente). A perda de peso induzida pela cagrilintida 4,5 mg (11,5 kg) foi maior que a perda de peso induzida pelo liraglutido 3 mg (9,6 kg). Os efeitos adversos mais frequentes foram os distúrbios gastrointestinais, tais como as náuseas, diarreia e obstipação (79). A combinação da cagrilintida com semaglutido, 2,4 mg/semana de cada, resultou em reduções de peso de 15,6% e redução da hemoglobina glicada (80).

O tratamento com este fármaco em indivíduos obesos ou com excesso de peso é bem tolerado e levou a reduções de peso notórias.

4.1.2.6 ALT-801

Pemvidutide ou ALT-801 é um agonista do recetor GLP-1 e do glucagon e encontra-se em fase 2 dos ensaios clínicos. Está a ser realizado um estudo para avaliar a eficácia e segurança quando administrado 1 vez por semana versus o placebo como terapêutica adjuvante a alterações do estilo de vida em doentes com excesso de peso ou obesos, que já demonstrou perdas de peso robustas e uma redução importante do colesterol total e do colesterol LDL (81,82). Os resultados do estudo deverão ser publicados no final do ano 2023.

Também está a ser avaliado o seu efeito no controlo da glicemia em doentes diagnosticados com DMT2 obesos ou com excesso de peso (ensaio clínico em fase 1) (80).

4.1.2.7 Oxintomodulina

Oxintomodulina é um produto do proglucagon, um precursor do glucagon, libertado pelo intestino após a ingestão de nutrientes. Tem capacidade de ativar o recetor do glucagon e o recetor GLP-1 e, deste modo, classifica-se como co-agonista do glucagon e do GLP-1 (83). Apesar da ativação do recetor do glucagon induzir um aumento da produção de glicose, a atividade no recetor do GLP-1 produz o efeito contrário. Este

péptido é responsável por vários efeitos, tais como a melhoria da tolerância à glicose, aumento do gasto energético, diminuição da ingestão de alimentos e retardar o esvaziamento gástrico. Os efeitos adversos mais comuns são as náuseas, os vômitos e a diarreia (84,85).

A sua atividade antidiabética e anti-obesidade promoveu o desenvolvimento de análogos biologicamente ativos e estáveis:

- *Cotadutide* (MEDI0382)

Os estudos até agora realizados demonstraram uma diminuição significativa dos níveis de glicose no sangue e uma redução de peso de aproximadamente 3,41 kg. Além dos efeitos adversos anteriormente referidos, foi reportado um caso de cetoacidose diabética (86).

- *Mazdutide* (IBI362, LY3305677)

No estudo de fase 1 em doentes com DMT2, após 12 semanas, a hemoglobina glicada reduziu 2,23% (vs. 0,87% com placebo) e ocorreu uma perda de peso de 5,0% (vs. 1,1% com placebo). Foram identificados eventos cardíacos, como extrassístoles ventriculares e bloqueios atrioventriculares de primeiro grau, em doentes a receber tratamento com este fármaco (85).

- *Efinopegdutide* (HM12525A, JNJ-64565111)

Um estudo randomizado em doentes com obesidade mostrou que doses de 5,0 mg, 7,4 mg e 10,0 mg induziram reduções de peso de 6,8%, 8,1% e 10,0%, respetivamente. No entanto, os níveis de glicemia e a hemoglobina glicada não melhoraram. Tanto os efeitos a nível do peso como os efeitos adversos são dose-dependente (85).

- *Pegapamodutide* (OPK88003)

O tratamento com este fármaco em doentes com DMT2 demonstrou uma redução de peso de 3,2% (vs. placebo 1,4%) e uma diminuição da hemoglobina glicada em 1.30% (85).

4.2 Outros fármacos

4.2.1 Orlistato

O orlistato é uma substância ativa aprovada em Portugal para tratamento da obesidade. Apresenta-se com dosagens de 60mg e 120mg. Atua através da supressão do apetite por inibição da lipase gastrointestinal e pancreática. Liga-se ao local ativo da serina das lipases gástricas e pancreáticas no lúmen gástrico e intestino delgado e, assim, a enzima fica inativa não tendo capacidade de hidrolisar a gordura proveniente da alimentação. Tendo em conta o mecanismo de ação é mais indicado para pessoas que têm uma alimentação rica em gordura (11). Este fármaco tem um efeito positivo nos fatores de risco cardiovascular e leva a diminuição da pressão arterial, do perímetro abdominal e dos níveis de colesterol LDL (54).

A posologia para tratamento da obesidade é 60 mg, 3 vezes ao dia ou 120 mg, 1 vez ao dia. O tratamento não deve exceder os 6 meses.

Após a análise dos resultados de 16 estudos diferentes, onde se comparou o efeito do orlistato no peso corporal com o placebo, observou-se perdas de peso entre 2,36 e 3,07 kg (87,88). Num estudo efetuado em 3305 pessoas, o orlistato levou a uma redução de peso de cerca de 2,4%, em 4 anos (11). Nos ensaios clínicos realizados, este fármaco levou a perdas de peso menores em doentes diabéticos quando comparados com os doentes não diabéticos.

A maioria dos efeitos adversos são gastrointestinais, tais como, desconforto abdominal, gases com descarga, sensação de urgência em defecar e distensão abdominal. Outros efeitos frequentes ou muito frequentes são a hipoglicemia, infeções respiratórias superiores e inferiores.

4.2.2 Bupropiom / Naltrexona

A combinação bupropiom/naltrexona, comercialmente conhecida com *Mysimba*, é indicada, em Portugal, “como adjuvante de uma dieta baixa em calorias e com aumento da atividade física, para o tratamento do peso em doentes adultos com um Índice de Massa Corporal de ≥ 30 kg/m² (obesos), ou ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (excesso de peso) na presença de uma ou mais comorbidades relacionadas com o peso (por exemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia ou hipertensão controlada)”. O bupropiom

é um antidepressivo e a sua ação anorética advém da inibição da dopamina e do *re-uptake* da noradrenalina. A naltrexona é um antagonista dos opióides com elevada afinidade para o recetor μ , o seu efeito no apetite deve-se à interrupção da auto-inibição da pró-opiomelanocortina (POMC) mediada pela β -endorfina. Ambas as substâncias têm efeitos sinérgicos.

A posologia é de 1 comprimido com 90/8 mg na 1ª semana, 2 comprimidos na 2ª semana, 3 comprimidos na 3ª semana e 4 comprimidos na 4ª semana e seguintes. Em 2 estudos realizados nos EUA, o uso de bupropiom/naltrexona levou a reduções de peso de 2,91 - 5,22 kg (87,88).

Estão identificadas e foram notificadas diversas reações adversas, sendo as mais frequentes as náuseas, as cefaleias, as tonturas, os vômitos e a xerostomia. A principal causa de descontinuação do tratamento foi a falta de tolerabilidade do doente ao medicamento. Durante os ensaios clínicos, foram observadas convulsões no grupo tratado com o medicamento, ao contrário do grupo do placebo onde não houve nenhum caso. Foram notificados eventos suicidas, pós-comercialização, em pessoas de todas as idades tratadas com naltrexona/bupropiom, embora nos ensaios clínicos realizados não tenham sido observadas tentativas de suicídios nem suicídios.

4.2.3 Fentermina/Topiramato

O uso da combinação fentermina/topiramato, comercialmente denominada *Qsiva*, para tratamento da obesidade foi recusado pela EMA (89). Ambas as substâncias são supressoras do apetite (90). A fentermina diminui o apetite através da libertação de noradrenalina no hipotálamo (local do cérebro que controla a fome) e o topiramato é um agente anticonvulsivante com propriedades de perda de peso, pensa-se que atua pelo aumento do uso energético, reduzindo a eficiência energética e diminuindo o apetite do doente. A dose vai aumentando progressivamente começando com 3,75/23 mg e, passado 2 semanas, 7,5/46 mg, 1 vez por dia de manhã para prevenir a insónia. Apenas após 3 meses se pode aumentar a dose para o máximo, 15/92 mg, caso não tenha atingido uma perda de peso de, no mínimo, 3%. Se não reduzir mais de 5% do seu peso corporal, este medicamento deve ser descontinuado gradualmente (11).

Apesar da sua eficácia ser semelhante à dos restantes fármacos aprovados para perda de peso em doentes obesos, os dados em idosos e em doentes cardiovasculares

eram muito limitados. Além disso, a evidência de segurança em doentes cardiovasculares é inconclusiva e a segurança a longo prazo não é suficiente. A depressão pode aparecer associada à obesidade e, nestes casos, a combinação fentermina/topiramato não deve ser administrada, uma vez que alguns dos efeitos adversos deste fármaco são a alteração de humor e a ansiedade. Este medicamento pode ainda levar a abuso e pode causar malformações congénitas, uma vez que é composto por fentermina (substância do tipo anfetamina) e topiramato (substância teratogénica). Apesar dos efeitos referidos, esta combinação levou a perdas de peso de 7,68 - 10,78 kg (87,88).

Um estudo com fentermina em monoterapia mostrou uma perda de peso de 6 kg (91). Contrariamente, outro estudo não mostrou diferenças de peso em pessoas tratadas com fentermina de forma contínua ou intermitente quando comparadas com o grupo placebo (92). O uso de fentermina em monoterapia é mais adequado em jovens de forma a diminuir o apetite, não devendo exceder os 3 meses.

4.2.4 Lorcaserina

A lorcaserina é um fármaco aprovado pela FDA em 2012 para redução de peso em doentes obesos, mas em 2020 foi retirado do mercado devido a um aumento de ocorrências de cancro em doentes a fazer esta terapêutica, especialmente cancro colorretal, pancreático e do pulmão (93,94). Não foi aprovado pela EMA, uma vez que o pedido de aprovação foi retirado, após avaliação do CHMP. Este fármaco ativa os recetores 5-HT_{2C} e, deste modo, aumenta a sensação de saciedade.

Resultados de 3 estudos mostraram uma perda de peso de aproximadamente 3,09 kg em doentes obesos a tomar lorcaserina (87,88).

O CHMP mostrou alguma preocupação em relação a alguns efeitos adversos identificados em estudos, tais como, o risco de desenvolvimento de tumores, especialmente em uso crónico, e o aparecimento de distúrbios psiquiátricos (como a depressão) e de valvulopatias (95).

4.2.5 Rimonabant

O rimonabant, também conhecido comercialmente como *Acomplia* e *Zimulti*, é um antagonista do recetor canabinóide tipo 1 que se encontra no sistema nervoso, e também no tecido adiposo, e está relacionado com o controlo da ingestão de alimentos (96,97). Atualmente, nenhum dos medicamentos se encontra comercializado na União Europeia. Durante o tempo em que tiveram autorização de comercialização pelo CHMP, foram efetuados estudos que não evidenciaram a capacidade de prevenir doenças cardiovasculares que se esperava com base nos dados dos ensaios clínicos.

Alguns dos efeitos adversos reportados foram efeitos psiquiátricos, principalmente depressão, distúrbios do sono, ansiedade e agressão (98,99). Estes efeitos manifestaram-se mais nos doentes a tomar rimonabant do que nos doentes obesos ou com excesso de peso que estavam a tomar placebo. Também foram notificados casos de distúrbios psiquiátricos sérios, tais como o suicídio. Devido a estes efeitos, o CHMP decidiu que o benefício já não superava o risco e, por isso, recomendou a suspensão da autorização de comercialização destes dois medicamentos.

4.2.6 Sibutramina

Sibutramina, conhecido em Portugal como *Reductil*, está indicado como tratamento adjuvante no controlo do peso corporal e atua através da inibição do re-uptake da serotonina e da noradrenalina. Só deve ser prescrita a doentes que não responderam adequadamente ao regime de emagrecimento estabelecido (100).

A nível nacional, não se encontram comercializados medicamentos ou outros produtos que contenham sibutramina, uma vez que a AIM foi suspensa pela EMA, em 2010, devido ao aumento do risco de enfarte miocárdio e AVC (101).

4.3 Comparação das opções farmacológicas

Comparando os fármacos utilizados para controlo do peso em doentes obesos ou com excesso de peso, verificou-se que a combinação fentermina/topiramato leva a maior perda de peso (6,8%), seguida do liraglutido (5,4%) e da combinação bupropiom/naltrexona (4,0%) e, por fim o orlistato (2,9%) levou a menor perda de peso. Doentes a tomar semaglutido obtiveram maior redução de peso do que doentes a tomar

liraglutido. Estudos efetuados com o semaglutido mostraram que esta perda de peso continua após 1 ano, em vez de entrar em *plateau*.

Em relação aos efeitos adversos, a lorcaserina está associada a menor probabilidade de ser descontinuada devido ao aparecimento de efeitos adversos, em contraste ao liraglutido e a combinação bupropiom/naltrexona que apresentaram a maior probabilidade de descontinuação. A segurança a longo prazo do orlistato, do bupropiom/naltrexona e da fentermina/topiramato em relação ao risco cardiovascular não está estabelecida. Todos os fármacos abordados encontram-se inseridos na categoria X, em caso de gravidez.

A lorcaserina e a combinação bupropiom/naltrexona devem ser administradas com precaução em doentes que estejam a ser tratados com antidepressivos. O orlistato, o liraglutido e o semaglutido não atuam diretamente no sistema dopamina-noradrenalina-serotonina, no sistema nervoso central.

No geral, a relação benefício-risco do liraglutido é superior à dos restantes fármacos utilizados no controlo do peso em doentes obesos.

5 Papel do Farmacêutico no controlo da obesidade

O farmacêutico é um dos constituintes de um grande leque de profissionais de saúde e, por vezes, é o primeiro profissional de saúde que o doente contacta. Por isso é uma figura importante no plano de tratamento de doentes obesos, devendo ajudar no seu acompanhamento e monitorização.

Neste sentido, é importante que explique os riscos associados ao excesso de peso ou obesidade (102,103). Além do controlo do peso corporal e, tendo em conta, que a obesidade pode estar associada a hipercolesterolemia e hiperglicemia, os níveis de colesterol, triglicéridos e de glicemia devem ser frequentemente monitorizados, podendo haver necessidade de referenciação ao médico.

Deve ser feita uma revisão completa da medicação do doente de forma a identificar algum fármaco ou combinação de fármacos que possa contribuir para o aumento de peso, como por exemplo, antipsicóticos, insulina e corticosteróides (104).

Caso o doente apresente excesso de peso e ainda não tenha recorrido ao médico, o farmacêutico deve sugerir alterações no estilo de vida e prática de exercício físico, podendo ainda sugerir suplementos alimentares que ajudem na perda de peso (102). Caso o doente já tenha consultado um médico e tenha um plano terapêutico definido, o farmacêutico deve educar e esclarecer qualquer dúvida acerca da medicação receitada (105). Para resultados melhores e mais efetivos, o doente deve ser lembrado da importância das alterações no estilo de vida.

Como descrito anteriormente, o efeito dos antidiabéticos no peso corporal é muitas vezes dose dependente e, por isso, deve-se garantir que a dose que o doente faz é a mais adequada de modo a maximizar o efeito do fármaco.

Além disso, o farmacêutico deve garantir que o doente tem conhecimento dos efeitos adversos da medicação e, se possível, como evitá-los. A farmacovigilância tem como objetivo identificar, quantificar e avaliar os riscos associados ao uso dos medicamentos comercializados e permite prevenir e seguir as possíveis reações adversas dos fármacos (106). O farmacêutico deve estar atento a qualquer queixa do doente e deve reportar as suspeitas de efeitos adversos que possam estar associadas à

utilização de um ou mais medicamentos. Como a utilização de alguns antidiabéticos para controlo da obesidade é uso *off-label*, qualquer reação adversa deverá ser reportada.

A farmácia, em conjunto com os seus profissionais, pode criar campanhas de literatura em saúde (e.g., panfletos ou cartazes) de modo a sensibilizar a população para os riscos da obesidade e também como prevenir e lidar com a condição. A informação disponibilizada e a linguagem utilizada devem ser personalizadas de modo a se adequarem às diferenças culturais e socioeconómicas dos doentes.

Num estudo efetuado no Qatar, foram observadas algumas barreiras na implementação de Serviços de Controlo de Peso na Farmácia Comunitária tais como: falta de tempo por parte do profissional de saúde, falta de remuneração pelo serviço e falta de conhecimento por parte dos doentes do papel do farmacêutico no controlo de peso (102).

6 Conclusões

Apesar das *guidelines* recomendarem o uso de fármacos anti-obesidade, poucos doentes têm sido tratados com recurso a medicação. Uma das razões para a utilização reduzida da medicação são os seus efeitos adversos. Uma vez que a obesidade apresenta várias etiologias, um só fármaco pode apresentar eficácia limitada. Deste modo, devem ser administradas doses mais elevadas que podem levar a efeitos adversos, uma vez que maior parte é dose-dependente.

Com a autorização da utilização do liraglutido e do semaglutido como terapêutica anti-obesidade e futuramente de outros fármacos desta e de outras classes, existem mais oportunidades de tratamento. Os antidiabéticos apresentam ser uma boa aposta como constituinte da terapêutica para controlo de peso, mas para fins terapêuticos e não estéticos. Como a obesidade é uma condição com etiologia multifatorial, o desenvolvimento e a autorização de mais fármacos para tratamento desta patologia aumenta as opções de tratamento.

É de salientar que nenhum dos fármacos atualmente aprovados é considerado a escolha principal para perda de peso. Quando se escolhe o tratamento adequado para controlo do peso vários fatores têm de ser considerados, quanto peso o doente quer ou necessita de perder, as comorbilidades e o regime terapêutico, o custo da medicação anti-obesidade, a disponibilidade para toma do medicamento (alguns têm uma posologia diária, outros semanal) e a tolerância ao fármaco.

Referências Bibliográficas

Lista de referências bibliográficas, de acordo com a norma de referência recomendada (Vancouver).

1. Ozempic: How a TikTok weight loss trend caused a global diabetes drug shortage - and health concerns | Euronews [Internet]. [citado 15 de Março de 2023]. Disponível em: <https://www.euronews.com/next/2023/03/02/ozempic-how-a-tiktok-weight-loss-trend-caused-a-global-diabetes-drug-shortage-and-health-c>
2. Corrida a medicamento de diabetes para perder peso cria rutura no stock - Ciência & Saúde - SÁBADO [Internet]. [citado 14 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.sabado.pt/ciencia---saude/detalhe/corrida-a-medicamento-de-diabetes-para-perder-peso-cria-rutura-no-stock>
3. Antidiabético usado na perda de peso foi o medicamento com maior aumento de despesa – Observador [Internet]. [citado 13 de Março de 2023]. Disponível em: <https://observador.pt/2023/02/24/antidiabetico-usado-na-perda-de-peso-foi-o-medicamento-com-maior-aumento-de-despesa/>
4. Visão | Reino Unido vai administrar para a perda de peso medicamento antidiabético que já se popularizou para esse efeito [Internet]. [citado 5 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://visao.pt/visaosaude/2023-03-09-reino-unido-vai-administrar-para-a-perda-de-peso-medicamento-antidiabetico-que-ja-se-popularizou-para-esse-efeito/>
5. Obesity [Internet]. [citado 13 de Março de 2023]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
6. Defining Adult Overweight & Obesity | Overweight & Obesity | CDC [Internet]. [citado 22 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html>
7. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. StatPearls [Internet]. 27 de Junho de 2022 [citado 22 de Fevereiro de 2023]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>

8. WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022. 2022 [citado 22 de Fevereiro de 2023]; Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>.
9. Obesity and overweight [Internet]. [citado 13 de Março de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
10. OMS: quase 60% dos adultos na Europa vivem com excesso de peso ou obesidade | Saúde pública | PÚBLICO [Internet]. [citado 13 de Março de 2023]. Disponível em: <https://www.publico.pt/2022/05/03/ciencia/noticia/quase-60-adultos-regiao-europeia-oms-vivem-excesso-peso-obesidade-2004696>
11. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep* [Internet]. 1 de Março de 2021 [citado 12 de Abril de 2023];10(1):14–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33410104/>
12. Seo MH, Lee WY, Kim SS, Kang JH, Kang JH, Kim KK, et al. 2018 Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr* [Internet]. 2019 [citado 9 de Maio de 2023];28(1):40. Disponível em: </pmc/articles/PMC6484940/>
13. Diabetes: o que é, sintomas e tratamento | CUF [Internet]. [citado 13 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/diabetes>
14. Programa Nacional para a Diabetes [Internet]. [citado 13 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/relatorios-e-publicacoes.aspx>
15. Jácome de Castro. «Alguns dos novos fármacos (...) fazem perder peso como nunca se viu» [Internet]. [citado 16 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://sol.sapo.pt/artigo/791700/jacome-de-castro-alguns-dos-novos-farmacos-fazem-perder-peso-como-nunca-se-viu>
16. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nature Reviews Cardiology* 2020 18:4 [Internet]. 13 de Novembro de 2020 [citado 13 de Fevereiro de 2023];18(4):291–304. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-00465-5>

17. Volaco A, Cavalcanti AM, Filho RP, Precoma DB. Socioeconomic Status: The Missing Link Between Obesity and Diabetes Mellitus? *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 22 de Março de 2018 [citado 16 de Fevereiro de 2023];14(4):321–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637406/>
18. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 1 de Janeiro de 2023;46(1).
19. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes - 2019. Em: *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2019. p. S90–102.
20. Antidiabetic drugs - Knowledge @ AMBOSS [Internet]. [citado 16 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.amboss.com/us/knowledge/Antidiabetic_drugs
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* [Internet]. 12 de Setembro de 1998 [citado 5 de Junho de 2023];352(9131):854–65. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673698070378/fulltext>
22. Burke MA, Mutharasan RK, Ardehali H. The Sulfonylurea Receptor, an Atypical ATP-Binding Cassette Protein, and Its Regulation of the KATP Channel. *Circ Res* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2008 [citado 14 de Março de 2023];102(2):164–76. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.107.165324>
23. DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, Filippaios A, Sternthal E, Katsiki N, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism*. 1 de Dezembro de 2022;137:155332.
24. Ämmälä C, Moorhouse A, Gribble F, Ashfield R, Proks P, Smith PA, et al. Promiscuous coupling between the sulphonylurea receptor and inwardly rectifying potassium channels. *Nature* 1996 379:6565 [Internet]. 8 de Fevereiro de 1996 [citado 14 de Março de 2023];379(6565):545–8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/379545a0>

25. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* [Internet]. 1 de Dezembro de 2002 [citado 15 de Março de 2023];51 Suppl 3(SUPPL. 3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475777/>
26. Malaisse WJ. Insulinotropic action of meglitinide analogues: modulation by an activator of ATP-sensitive K⁺ channels and high extracellular K⁺ concentrations. *Pharmacol Res* [Internet]. 1995 [citado 22 de Março de 2023];32(3):111–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8745339/>
27. Landgraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging* [Internet]. 2000 [citado 22 de Março de 2023];17(5):411–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11190420/>
28. Chaudhury A, Duvoor C, Dendi VSR, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 24 de Janeiro de 2017 [citado 31 de Janeiro de 2023];8:6. Disponível em: </pmc/articles/PMC5256065/>
29. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 21 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
30. Qiao YC, Ling W, Pan YH, Chen YL, Zhou D, Huang YM, et al. Efficacy and safety of pramlintide injection adjunct to insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 8 de Março de 2017 [citado 15 de Março de 2023];8(39):66504–15. Disponível em: <https://www.oncotarget.com/article/16008/text/>
31. Chau-Van C, Gamba M, Salvi R, Gaillard RC, Pralong FP. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology* [Internet]. Fevereiro de 2007 [citado 20 de Março de 2023];148(2):507–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095593/>
32. Duan Y, Zhang R, Zhang M, Sun LJ, Dong SZ, Wang G, et al. Metformin inhibits food intake and neuropeptide Y gene expression in the hypothalamus. *Neural*

- Regen Res [Internet]. 9 de Setembro de 2013 [citado 20 de Março de 2023];8(25):2379. Disponível em: [/pmc/articles/PMC4146045/](#)
33. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2000 [citado 20 de Março de 2023];49(12):2063–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11118008/>
 34. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 26 de Março de 1998 [citado 20 de Março de 2023];338(13):867–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9516221/>
 35. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S. Novel Gut-Based Pharmacology of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 16 de Março de 2023];9(7):100778. Disponível em: www.plosone.org
 36. Lien F, Berthier A, Bouchaert E, Gheeraert C, Alexandre J, Porez G, et al. Metformin interferes with bile acid homeostasis through AMPK-FXR crosstalk. *J Clin Invest* [Internet]. 3 de Março de 2014 [citado 20 de Março de 2023];124(3):1037–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531544/>
 37. Huang YC, Hsu CC, Lin WC, Yin TK, Huang CW, Wang PW, et al. Effects of metformin on the cerebral metabolic changes in type 2 diabetic patients. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2014 [citado 20 de Março de 2023];2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782665/>
 38. Duca FA, Côté CD, Rasmussen BA, Zadeh-Tahmasebi M, Rutter GA, Filippi BM, et al. Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. *Nat Med* [Internet]. 1 de Maio de 2015 [citado 20 de Março de 2023];21(5):506–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25849133/>
 39. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013 498:7452 [Internet]. 29 de Maio de 2013 [citado

- 20 de Março de 2023];498(7452):99–103. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature12198>
40. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* [Internet]. 1 de Maio de 2014 [citado 20 de Março de 2023];63(5):727–35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23804561/>
 41. Cani PD, de Vos WM. Next-generation beneficial microbes: The case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol*. 22 de Setembro de 2017;8(SEP):1765.
 42. Zhang X, Zhao Y, Xu J, Xue Z, Zhang M, Pang X, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Sci Rep* [Internet]. 23 de Setembro de 2015 [citado 20 de Março de 2023];5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26396057/>
 43. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* [Internet]. 1 de Setembro de 2014 [citado 29 de Março de 2023];63(9):1513–21. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/63/9/1513>
 44. Gontier E, Fourme E, Wartski M, Blondet C, Bonardel G, Le Stanc E, et al. High and typical ¹⁸F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. Janeiro de 2008 [citado 20 de Março de 2023];35(1):95–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786437/>
 45. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol* [Internet]. 1992 [citado 20 de Março de 2023];105(4):1009–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1504710/>
 46. Cubeddu LX, Bönisch H, Göthert M, Molderings G, Racké K, Ramadori G, et al. Effects of metformin on intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) release and on 5-HT₃ receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2000 [citado 20 de Março de 2023];361(1):85–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10651152/>

47. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep* [Internet]. 14 de Junho de 2019 [citado 31 de Janeiro de 2023];8(2):156–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874963/>
48. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, André P, Isnard F, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* [Internet]. 1996 [citado 16 de Março de 2023];19(9):920–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8875083/>
49. Paolisso G, Amato L, Eccellente R, Gambardella A, Tagliamonte MR, Varricchio G, et al. Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1998 [citado 16 de Março de 2023];28(6):441–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9693934/>
50. Kalra S. Incretin enhancement without hyperinsulinemia: α -Glucosidase inhibitors. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [citado 29 de Março de 2023];9(5):423–5. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iere20>
51. Song G, Yang D, Wang Y, De Graaf C, Zhou Q, Jiang S, et al. Human GLP-1 receptor transmembrane domain structure in complex with allosteric modulators. *Nature* 2016 546:7657 [Internet]. 17 de Maio de 2017 [citado 15 de Março de 2023];546(7657):312–5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature22378>
52. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Ørskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* [Internet]. 1997 [citado 15 de Março de 2023];273(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9374685/>
53. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* [Internet]. 3 de Abril de 2018 [citado 31 de Janeiro de 2023];27(4):740–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617641/>

54. Rubio-Almanza M, Cámara-Gómez R, Merino-Torres JF. Obesity and type 2 diabetes: Also linked in therapeutic options. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 1 de Março de 2019 [citado 31 de Janeiro de 2023];66(3):140–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337188/>
55. Turton MD, O’Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996 379:6560 [Internet]. 4 de Janeiro de 1996 [citado 15 de Março de 2023];379(6560):69–72. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/379069a0>
56. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. Dezembro de 2012 [citado 3 de Abril de 2023];8(12):728–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22945360/>
57. CHMP. SGLT2 inhibitors-scientific conclusions.
58. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs* [Internet]. 28 de Fevereiro de 2019 [citado 15 de Junho de 2023];79(3):219–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701480/>
59. Hendricks EJ. Off-label drugs for weight management. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 10 de Junho de 2017 [citado 15 de Março de 2023];10:223. Disponível em: </pmc/articles/PMC5473499/>
60. Isidro ML, Cordido F. Approved and Off-Label Uses of Obesity Medications, and Potential New Pharmacologic Treatment Options. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2010 [citado 15 de Março de 2023];3(1):125. Disponível em: </pmc/articles/PMC3991023/>
61. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2 de Julho de 2015 [citado 15 de Março de 2023];373(1):11–22. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411892>

62. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2015 [citado 15 de Março de 2023];100(2):363–70. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/2/363/2813112>
63. FDA approves weight management drug for patients aged 12 and older | FDA [Internet]. [citado 18 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-weight-management-drug-patients-aged-12-and-older>
64. Saxenda recommended for approval in weight management in adults | European Medicines Agency [Internet]. [citado 24 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/saxenda-recommended-approval-weight-management-adults>
65. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014 | FDA [Internet]. [citado 9 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
66. Infarmed - Formulário Nacional de Medicamentos [Internet]. [citado 7 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FichaMedicamento/Semaglutido>
67. CHMP. Wegovy, INN-semaglutide. [citado 4 de Março de 2023]; Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
68. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med* [Internet]. 1 de Janeiro de 2022 [citado 31 de Janeiro de 2023];70(1):5–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706925/>
69. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev* [Internet]. 1 de Junho de 2019 [citado 15 de Junho de 2023];20(6):816–28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972878/>

70. CHMP. Trulicity, INN-dulaglutide.
71. CHMP. Bydureon, INN-exenatide.
72. Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Dezembro de 2016 [citado 24 de Junho de 2023];4(12):1004–16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27651331/>
73. Lundkvist P, Pereira MJ, Katsogiannos P, Sjöström CD, Johnsson E, Eriksson JW. Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: Sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 1 de Setembro de 2017 [citado 24 de Junho de 2023];19(9):1276–88. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28345814/>
74. Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 9 de Abril de 2014 [citado 24 de Junho de 2023];22(4):1042–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227660/>
75. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. 17 de Novembro de 2018 [citado 17 de Junho de 2023];392(10160):2180–93. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618322608/fulltext>
76. De Block C, Bailey C, Wysham C, Hemmingway A, Allen SE, Peleshok J. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab*. 1 de Janeiro de 2023;25(1):3–17.
77. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules* [Internet]. 1 de Julho de 2022 [citado 31 de Janeiro de 2023];27(13). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35807558/>

78. Urva S, Coskun T, Loh MT, Du Y, Thomas MK, Gurbuz S, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *The Lancet* [Internet]. 26 de Novembro de 2022 [citado 17 de Junho de 2023];400(10366):1869–81. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673622020335/fulltext>
79. Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, Satyrganova A, le Roux CW, McGowan B, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *The Lancet*. 11 de Dezembro de 2021;398(10317):2160–72.
80. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides (NY)*. 1 de Março de 2023;161:170939.
81. Efficacy and Safety of ALT-801 in the Treatment of Obesity [Internet]. [citado 20 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05295875?term=ALT-801&draw=2&rank=4>
82. ALT-801 in Overweight and Obese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) [Internet]. [citado 20 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05134662?term=ALT-801&draw=1&rank=2>
83. Holst JJ, Albrechtsen NJW, Gabe MBN, Rosenkilde MM. Oxyntomodulin: Actions and role in diabetes. *Peptides (NY)* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2018 [citado 20 de Junho de 2023];100:48–53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29412831/>
84. Poci A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. *Mol Metab* [Internet]. 2013 [citado 20 de Junho de 2023];3(3):241–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24749050/>
85. Zhihong Y, Chen W, Qianqian Z, Lidan S, Qiang Z, Jing H, et al. Emerging roles of oxyntomodulin-based glucagon-like peptide-1/glucagon co-agonist analogs in diabetes and obesity. *Peptides (NY)* [Internet]. 1 de Abril de 2023 [citado 20 de

- Junho de 2023];162. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36669563/>
86. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, Posch MG, Heise T, Plum-Moerschel L, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *The Lancet* [Internet]. 30 de Junho de 2018 [citado 20 de Junho de 2023];391(10140):2607–18. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618307268/fulltext>
 87. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 14 de Junho de 2016 [citado 18 de Abril de 2023];315(22):2424–34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27299618/>
 88. Wise J. Weight loss drugs are compared for effectiveness. *BMJ* [Internet]. 15 de Junho de 2016 [citado 24 de Abril de 2023];353. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i3330>
 89. CHMP. Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos.
 90. Qsiva | European Medicines Agency [Internet]. [citado 19 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qsiva>
 91. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. Novembro de 2013 [citado 5 de Junho de 2023];21(11):2163–71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24136928/>
 92. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJP. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* [Internet]. 2 de Fevereiro de 1968 [citado 5 de Junho de 2023];1(5588):352. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1984840/>
 93. FDA requests the withdrawal of the weight-loss drug Belviq, Belviq XR (lorcaserin) from the market | FDA [Internet]. [citado 19 de Abril de 2023].

- Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market>
94. Safety clinical trial shows possible increased risk of cancer with weight-loss medicine Belviq, Belviq XR (lorcaserin) | FDA [Internet]. [citado 19 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safety-clinical-trial-shows-possible-increased-risk-cancer-weight-loss-medicine-belviq-belviq-xr>
 95. Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin) [Internet]. [citado 19 de Abril de 2023]. Disponível em: www.ema.europa.eu
 96. CHMP. Acomplia, INN-rimonabant [Internet]. [citado 2 de Maio de 2023]. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu>
 97. CHMP. Zimulti, INN-rimonabant [Internet]. [citado 2 de Maio de 2023]. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu>
 98. CHMP. Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorisation of Acomplia (rimonabant) [Internet]. 2008 [citado 2 de Maio de 2023]. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu>
 99. CHMP. PUBLIC STATEMENT ON Zimulti | Withdrawal Of The Marketing Authorisation In The European Union [Internet]. 2009 [citado 2 de Maio de 2023]. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu>
 100. CPMP. Sibutramine | European Medicines Agency [Internet]. [citado 8 de Maio de 2023]. Disponível em: <http://www.emea.eu.int>
 101. CHMP. Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine | European Medicines Agency [Internet]. 2009 [citado 17 de Maio de 2023]. Disponível em: www.ema.europa.eu
 102. Almukdad S, Zaghoul N, Awaisu A, Mahfoud ZR, Kheir N, Hajj MS El. Exploring the Role of Community Pharmacists in Obesity and Weight Management in Qatar: A Mixed-Methods Study. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2021 [citado 10 de Abril de 2023];14:2771–87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34234592/>
 103. O’Neal KS, Crosby KM. What is the Role of the Pharmacist in Obesity Management? *Curr Obes Rep* [Internet]. Setembro de 2014 [citado 10 de Abril

- de 2023];3(3):298–306. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626759/>
104. Management of Obesity in Patients With Diabetes [Internet]. [citado 15 de
Março de 2023]. Disponível em:
[https://www.uspharmacist.com/article/management-of-obesity-in-patients-
with-diabetes](https://www.uspharmacist.com/article/management-of-obesity-in-patients-with-diabetes)
105. Bottorff M. Role of the pharmacist. Pharmacotherapy [Internet]. 2006 [citado 10
de Abril de 2023];26(12 Pt 2). Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17125450/>
106. Ordem dos Farmacêuticos CN da Q. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia
comunitária. 2009.