

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Terapia farmacológica da obesidade
Riscos e Benefícios**

Mariana Ferreira de Brito

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Paula Gameiro Francisco,
Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Terapia farmacológica da obesidade
Riscos e Benefícios

Mariana Ferreira de Brito

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

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Paula Gameiro Francisco,
Professora Auxiliar

2023

Resumo

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma acumulação anormal ou excessiva de gordura no corpo. A prevalência da obesidade tem aumentado exponencialmente e, atualmente, representa um grave problema de saúde pública no mundo. Esta é uma doença crônica que se não for prevenida ou tratada tem consequências graves nomeadamente, aumento do risco de doenças cardiovasculares, metabólicas e diversos tipos de cancro. As alterações de estilo de vida são o pilar na terapêutica não farmacológica, no entanto não são suficientes para induzir uma perda de peso sustentada a longo prazo. Assim deve-se considerar a terapêutica farmacológica como adjuvante da modificação do estilo de vida na indução e manutenção da perda de peso em indivíduos com um IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 27 kg/m² e comorbilidades associadas ao peso, segundo as *guidelines* atuais. Atualmente, existem seis medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para a terapêutica a longo prazo da obesidade. Destes, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou apenas cinco, uma vez que a terapêutica combinada fentermina/topiramato foi rejeitada por falta de dados sobre os efeitos cardiovasculares da fentermina bem como efeitos adversos psíquicos e cognitivos do topiramato. O orlistato atua ao nível intestinal impedindo a absorção das gorduras, os agonistas do GLP-1 (exenatido, liraglutido, dulaglutido e semaglutido) atuam no sistema nervoso central induzindo uma sensação de saciedade e interferem na homeostasia da glucose, e outros fármacos como a naltrexona-bupropiona, fentermina-topiramato e setmelanotido interferem apenas com as vias do sistema nervoso central levando a redução do apetite. No caso das aminas simpaticomiméticas (fentermina, dietilpropiona), aprovadas para a redução de peso a curto prazo, não existem até hoje dados de segurança da sua utilização a longo prazo. Encontram-se atualmente em ensaios clínicos vários fármacos promotores de perda de peso. Neste contexto, o farmacêutico tem um papel muito importante na promoção de estilos de vida saudáveis (alimentação variada e prática de exercício físico) e na informação ao doente sobre a medicação, nomeadamente efeitos adversos e a necessidade de adesão à terapêutica.

Palavras-chave: Obesidade; Perda de peso; Terapêutica Farmacológica; FDA; Adesão à terapêutica

Abstract

Obesity is defined by the World Health Organisation (WHO) as an abnormal or excessive accumulation of fat in the body. The prevalence of obesity has increased exponentially and currently represents a serious public health problem worldwide. This is a chronic disease which, if not prevented or treated, has severe consequences namely, an increased risk of cardiovascular and metabolic diseases and several types of cancer. Lifestyle changes are the cornerstone of non-pharmacological therapy, but they are not enough to induce long-term sustained weight loss. Therefore, pharmacological therapy should be considered as an adjunct to lifestyle modification in inducing and maintaining weight loss in individuals with a BMI ≥ 30 kg/m² or BMI ≥ 27 kg/m² and weight-related comorbidities, according to current *guidelines*. Currently, there are six drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the long-term obesity therapy. Of these, the European Medicines Agency (EMA) has approved only five, as phentermine/topiramate combination therapy was rejected due to lack of data on the cardiovascular effects of phentermine as well as psychiatric and cognitive adverse effects of topiramate. Orlistat acts at the intestinal level preventing fat absorption, GLP-1 agonists (exenatide, liraglutide, dulaglutide and semaglutide) act on the central nervous system inducing a feeling of satiety and interfere with glucose homeostasis, and other drugs such as naltrexone-bupropion, phentermine-topiramate and setmelanotide interfere only with the central nervous system pathways leading to appetite reduction. In the case of sympathomimetic amines (phentermine, diethylpropion), approved for short-term weight reduction, there are to date no safety data on their long-term use. Several drugs promoting weight loss are currently in clinical trials. In this context, the pharmacist has a very important role in the promotion of healthy lifestyles (varied diet and physical exercise) and in informing patients about the medication, including adverse effects and the need for adherence to therapy.

Keywords: Obesity; Weight Loss; Pharmacological Treatment; FDA; Adherence to Therapy

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha orientadora, Ana Paula Francisco, pela oportunidade que me proporcionou de explorar o tema da obesidade, pelas suas correções e sábias indicações e disponibilidade ao longo do desenvolvimento da dissertação.

Agradeço aos meus pais, Maria Manuela Ferreira e Joaquim Brito pelo apoio incondicional que me deram durante esta caminhada, por acreditarem nas minhas capacidades e por me transmitirem a coragem de seguir em frente mesmo nos momentos mais difíceis.

Gratidão aos meus amigos Henrique Mestre, Rúben Paz, Gabriela Alves, Patrícia Carvalho, Daniela Araújo, Márcia Alpalhão, Maria Inês Silva por todo o apoio e conselhos que me deram durante os 5 anos do curso.

Abreviaturas

5-HT - Serotonina

AC - Adenilciclase

AgRP – Agouti-related Protein

AMPK - AMP quinase

BBS - Síndrome de Bardet-Biedl

BPM - Batimentos por minuto

cAMP - Monofosfato cíclico de adenosina

CART - Transcrito regulado pela cocaína e anfetaminas

COVID-19 - Infecção pelo SARSCOV2

DCV - Doença cardiovascular

DMT2 - Diabetes Mellitus Tipo 2

DPP-4 - Dipeptidil peptidase 4

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

EUA - Estados Unidos da América

FDA - United States Food and Drug Administration

GABA - Ácido γ -aminobutírico

GIP - Péptido insulínico dependente da glucose

GLP-1 -Péptido semelhante ao glucagon 1

GLP-1R - Recetor do GLP-1

GLP1-RA - Agonista do Recetor do GLP-1

HbA1c - Hemoglobina glicada

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LEPR - Recetor da Leptina

MC3/4R - Recetores de melanocortina 3 e 4

MC4R - Recetor 4 da Melanocortina

MSH - Hormona estimulante dos melanócitos

NPY - Neuropeptido Y

OMS/WHO - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão Arterial

PCSK1 - Proproteína convertase *subtilisin/kexin type 1*

PKA - Proteína quinase A

POMC - Pro-ópiomelanocortina

SC - Subcutânea

SNC - Sistema Nervoso Central

VMH - Núcleo ventromedial do hipotálamo

Índice

Resumo	IV
Abstract.....	V
Agradecimentos.....	VI
Abreviaturas.....	VII
Índice	VIII
Lista de Figuras:.....	IX
Lista de Tabelas:.....	X
1 Introdução	1
1.1 Obesidade	1
1.2 Consequências da obesidade e necessidade de terapêutica farmacológica	2
1.3 Objetivo do Trabalho	5
2 Fisiopatologia da Doença.....	6
2.1 Moléculas que atuam no balanço energético a longo prazo	7
2.2 Moléculas que conduzem ao balanço energético positivo a curto prazo - Estímulos orexigênicos	8
2.3 Moléculas que conduzem ao balanço energético negativo a curto prazo - Estímulos anorexigênicos.....	8
3 Fármacos aprovados pela FDA	10
3.1 Terapêutica a curto prazo da obesidade	10
3.1.1 Fentermina	10
3.1.2 Dietilpropiona	11
3.2 Terapêutica a longo prazo da obesidade	12
3.2.1 Orlistato (Xenical).....	12
3.2.2 Combinação fentermina/topiramato (Qsymia)	15
3.2.3 Combinação naltrexona/bupropiona (Contrave).....	16
3.2.4 Agonistas do GLP-1	18
3.2.4.1 Liraglutido (Saxenda)	23
3.2.4.2 Semaglutido (Wegovy).....	23
3.2.5 Setmelanotido (Imcivree)	26
4 Fármacos não aprovados para a perda de peso.....	28
4.1 Exenatido (Byetta/Bydureon)	28
4.2 Dulaglutido (Trulicity)	29
4.3 Liraglutido (Victoza).....	29
4.4 Semaglutido (Ozempic).....	30
4.5 Tirzepatida (Mounjaro)	30
5 Novos fármacos em estudo e/ou combinações	36
6 Conclusão	39
Referências Bibliográficas	41

Lista de Figuras:

Figura 1 - Doenças associadas à obesidade. Fonte: (5).....	3
Figura 2 - Evolução do peso com a intervenção no estilo de vida. A linha azul representa a trajetória típica de perda de peso. A linha a laranja representa uma linha hipotética de uma manutenção bem-sucedida da perda de peso. Fonte: (6)	4
Figura 3 - Percentagem de ganho de peso entre o primeiro e os 5 anos após a intervenção de modificação do estilo de vida. Fonte: (6).....	4
Figura 4 - Mecanismos de regulação do balanço energético. Fonte: (11).....	6
Figura 5 - Estruturas químicas de fármacos anoréticos.....	11
Figura 6 - Estrutura química da dietilpropiona.	11
Figura 7 - Estruturas químicas do orlistato (A) e da lipstatina (B).	12
Figura 8 - Perda de peso durante 4 anos de tratamento com orlistato e com placebo. Fonte: (24)	14
Figura 9 - Incidência cumulativa da diabetes no grupo em tratamento com orlistato e com placebo. Fonte: (24).	14
Figura 10 - Estrutura química da fentermina e do topiramato.	15
Figura 11 - Estrutura química da naltrexona e bupropiona.	16
Figura 12 - Esquema do controlo do apetite e dos mecanismos de ação da naltrexona e bupropiona entre outros fármacos. As setas contínuas significam estimulação, as setas a tracejado significam inibição. Fonte: (14).	17
Figura 13 - Sinalização do GLP-1. Fonte: (39).....	19
Figura 14 - Efeitos fisiológicos da administração central de liraglutido no balanço energético, em ratos. Fonte: (40).....	20
Figura 15 - GLP-1 e os seus miméticos. Fonte: (49).....	22
Figura 16 - Alteração do peso corporal em relação à baseline até às 120 semanas com semaglutido 2,4 mg e placebo. Fonte: (53).....	24
Figura 17 - Alteração do peso corporal em relação à baseline até à semana 120 diferenciando subgrupos de doentes tratados com semaglutido 2,4 mg. Fonte: (53).....	25
Figura 18 - Estrutura química do setmelanotido.	26
Figura 19 - Mecanismo de ação do setmelanotido. Fonte: (57).....	27
Figura 20 - Resumo dos mecanismos de ação dos fármacos aprovados para o tratamento da obesidade. Fonte: (11).....	27
Figura 21 - Redução da HbA1c com tirzepatida, placebo ou comparador nos estudos SURPASS 1 a 5. Fonte: (66).....	31
Figura 22 - Perda de peso com tirzepatida, placebo e comparador nos estudos SURPASS 1 a 5. Fonte: (66).	32
Figura 23 - A: Eficácia dos agonistas do recetor do GLP-1 no controlo da HbA1c; B: Eficácia dos agonistas do recetor do GLP-1 no controlo da glucose plasmática em jejum.; C: Eficácia dos agonistas do recetor do GLP-1 no controlo do peso corporal. Fonte: (68). .	33
Figura 24 - Estrutura química do metilfenidato.	36
Figura 25 - Estrutura química da tesofensina.....	37

Lista de Tabelas:

Tabela 1 - Classificação do peso de acordo com IMC. Fonte: (4)1
Tabela 2 - Modo de administração dos diferentes agonistas do recetor do GLP-1.....21
Tabela 3 - Resumo dos benefícios e dos riscos dos fármacos anti-obesidade.34

1 Introdução

1.1 Obesidade

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é uma doença crónica e multifatorial, cuja prevalência está a aumentar sendo atualmente considerada uma epidemia global. A OMS informa que mais de 1 bilião de pessoas em todo o mundo são obesas - 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças, e que até 2025, se prevê que aproximadamente 167 milhões de pessoas - adultos e crianças serão obesas ou terão excesso de peso (1).

Dados epidemiológicos de 2019 do Global Obesity Observatory mostram que em Portugal 17,1% da população masculina era obesa e 43,8% tinha excesso de peso. Já 18,9% das mulheres eram obesas e 33,3% tinham excesso de peso (2).

O índice de massa corporal (IMC) é o método mais comumente utilizado para medir o excesso de adiposidade e correlaciona a altura com o peso corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$). A OMS define excesso de peso como $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e obesidade $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (**Tabela 1**) e descreve estas condições como uma acumulação anormal ou excessiva de gordura que apresenta risco para a saúde (3).

Tabela 1 - Classificação do peso de acordo com IMC. Fonte: (4)

IMC	Perfil de peso
<18,5	Abaixo do peso normal
18,5-24,9	Peso normal
25,0-29,9	Excesso de peso
30,0-34,9	Obesidade grau I
35,0-39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

O ganho de peso em indivíduos, ou seja, o aumento do tecido adiposo, resulta de um desequilíbrio energético, no qual a quantidade de calorias consumidas é superior às calorias gastas (balanço energético positivo) (5). O aumento da prevalência da obesidade nas últimas décadas deve-se principalmente a fatores ambientais que incluem o aumento do consumo calórico e a diminuição da atividade física. Com a crescente industrialização do sistema

alimentar, envolvendo o aumento da produção e comercialização de alimentos altamente processados (mais densos em termos calóricos), aumentou o número de indivíduos que consomem estes alimentos em restaurantes já que se trata de uma opção mais rápida, barata e acessível do que preparar refeições em casa. Mais ainda, as ocupações tornaram-se mais sedentárias pelo que diminuiu a atividade física dos indivíduos e com a expansão suburbana muitos utilizam os transportes públicos ou o carro, para se deslocar para o trabalho e para a escola (6).

Sendo uma doença multifatorial, a obesidade resulta de fatores ambientais que promovem um balanço energético positivo, mas também de mutações genéticas em genes que codificam as hormonas/péptidos responsáveis pela regulação do balanço energético corporal e da suscetibilidade inata dos indivíduos para desenvolver a doença.

1.2 Consequências da obesidade e necessidade de terapêutica farmacológica

O excesso de adiposidade está associado a um aumento de mortalidade, uma vez que as pessoas obesas têm uma esperança de vida 5 anos mais curta do que aquelas com um peso "saudável", a que corresponde um IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m². De acordo com o relatório da OMS sobre a Obesidade em 2022, a obesidade causa mais de 1,2 milhões de mortes por ano na Europa (5).

A obesidade está associada a doenças que aumentam consideravelmente o risco de doença cardiovascular. Estas incluem a aterosclerose, hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, coagulação, disfunção endotelial e inflamação. Para além disso, os indivíduos com excesso de peso têm um risco acrescido de desenvolver vários tipos de cancro incluindo endometrial, mamário, colorretal, pancreático, hepático, renal, gástrico, esofágico, ovários, entre outros (5).

A obesidade pode levar também a doenças metabólicas como a doença do fígado gordo não alcoólico, Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), doença músculo-esquelética, doença respiratória e vários problemas psicológicos e de saúde mental (**Figura 1**) (5).

Recentemente, com a pandemia COVID-19 surgiu uma nova preocupação uma vez que a obesidade é um fator de risco para complicações nos casos de infeção pelo SARSCOV2 (7).

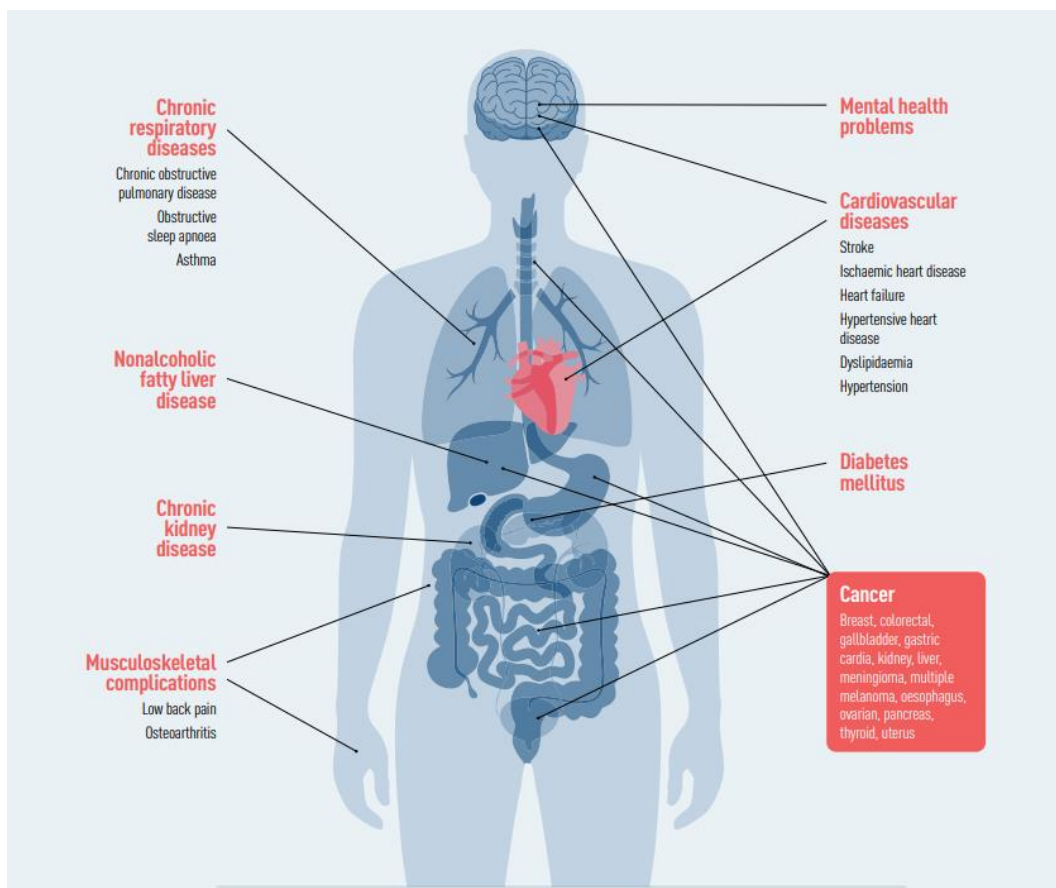


Figura 1 - Doenças associadas à obesidade. Fonte: (5)

A abordagem no tratamento da obesidade é assim multifatorial, incluindo modificação do estilo de vida, farmacoterapia, e nos casos mais graves a cirurgia bariátrica. A abordagem fundamental para a redução do peso é induzir um balanço energético negativo através do aumento da atividade física e iniciar uma dieta de restrição calórica (8).

Embora a modificação do estilo de vida seja importante para o tratamento da obesidade, é difícil sustentar o processo de perda de peso a longo prazo apenas com esta intervenção, uma vez que acontece muito frequentemente a recuperação do peso perdido. A **Figura 2**, retirada de uma meta análise, ilustra duas curvas de evolução do peso apenas com a intervenção no estilo de vida. A curva a azul representa o comportamento real da perda de peso e a curva a vermelho mostra o que seria a curva ideal de se observar. A **Figura 3** ilustra que mais de metade do peso perdido é recuperado em dois anos e mais de 80% do peso perdido é recuperado em 5 anos. Isto acontece porque a perda de peso é acompanhada por adaptações endócrinas persistentes, que aumentam o apetite e diminuem a saciedade e que se opõem à manutenção da perda de peso a longo prazo (6).

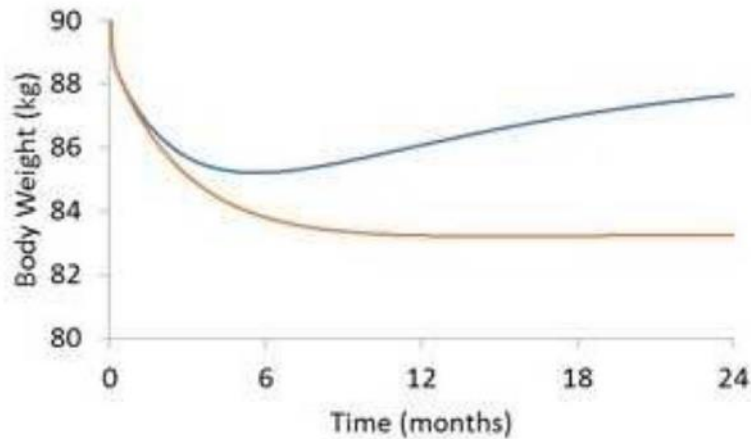


Figura 2 - Evolução do peso com a intervenção no estilo de vida. A linha azul representa a trajetória típica de perda de peso. A linha a laranja representa uma linha hipotética de uma manutenção bem-sucedida da perda de peso. Fonte: (6)

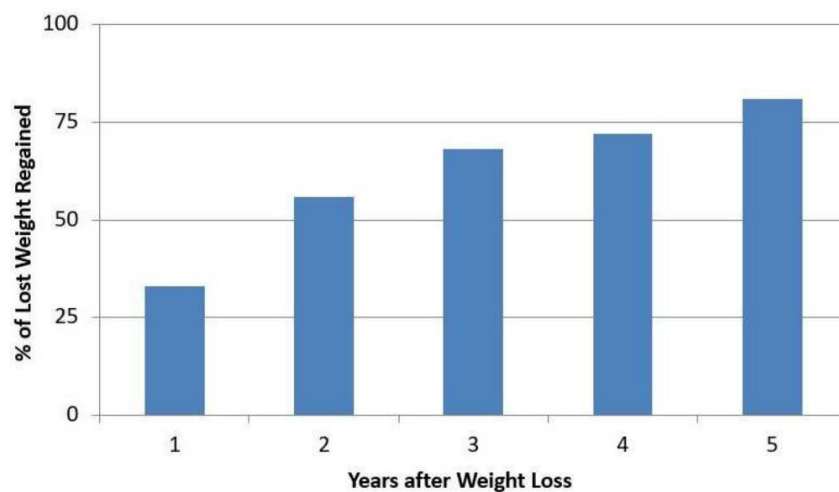


Figura 3 - Percentagem de ganho de peso entre o primeiro e os 5 anos após a intervenção de modificação do estilo de vida. Fonte: (6)

Assim, é fortemente recomendado pelas *guidelines* atuais, o uso de terapêutica farmacológica em conjunto com alteração do estilo de vida em adultos com obesidade ou excesso de peso ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ com complicações relacionadas com o peso tal como DMT2, hipertensão, dislipidemia, doença arterial coronária, acidente vascular cerebral) cuja resposta é inadequada apenas com intervenções do estilo de vida (9).

Uma prevenção e gestão adequadas da doença poderiam poupar milhões de vidas e conduzir a uma melhoria da qualidade de vida para uma percentagem significativa da população.

1.3 Objetivo do Trabalho

A presente monografia tem como objetivo realizar uma revisão dos fármacos aprovados para a terapêutica da obesidade, debatendo a sua eficácia, mecanismo de ação e efeitos adversos, focando-se no seu impacto na perda de peso. Serão também visados outros fármacos aprovados para o tratamento da diabetes, mas que contribuem para a perda de peso e ainda novas abordagens terapêuticas para o futuro.

2 Fisiopatologia da Doença

A obesidade resulta da desregulação do metabolismo energético. Participam no controlo do balanço energético, o sistema nervoso central, em particular, o hipotálamo, como regulador principal da homeostasia energética, e também órgãos como o tecido adiposo, intestino, estômago e pâncreas (10).

O núcleo arqueado localizado no hipotálamo tem um papel importante na regulação do consumo alimentar e homeostasia energética. Neste local existem dois grupos de neurónios com funções antagónicas em relação à regulação do apetite: os neurónios anorexigénicos / inibidores do apetite que libertam um precursor hormonal, a pró-opiomelanocortina (POMC) e o neuropéptido CART (transcrito regulado por cocaína e anfetamina) e os neurónios orexigénicos / estimuladores do apetite, que libertam o neuropéptido Y (NPY) e a proteína AgRP. Estes neurónios integram os sinais periféricos relacionados com o estado energético do corpo, a presença de alimentos e a quantidade ingerida de alimentos, ativando o centro de alimentação ou transmitindo sinais de saciedade (11) (**Figura 4**).

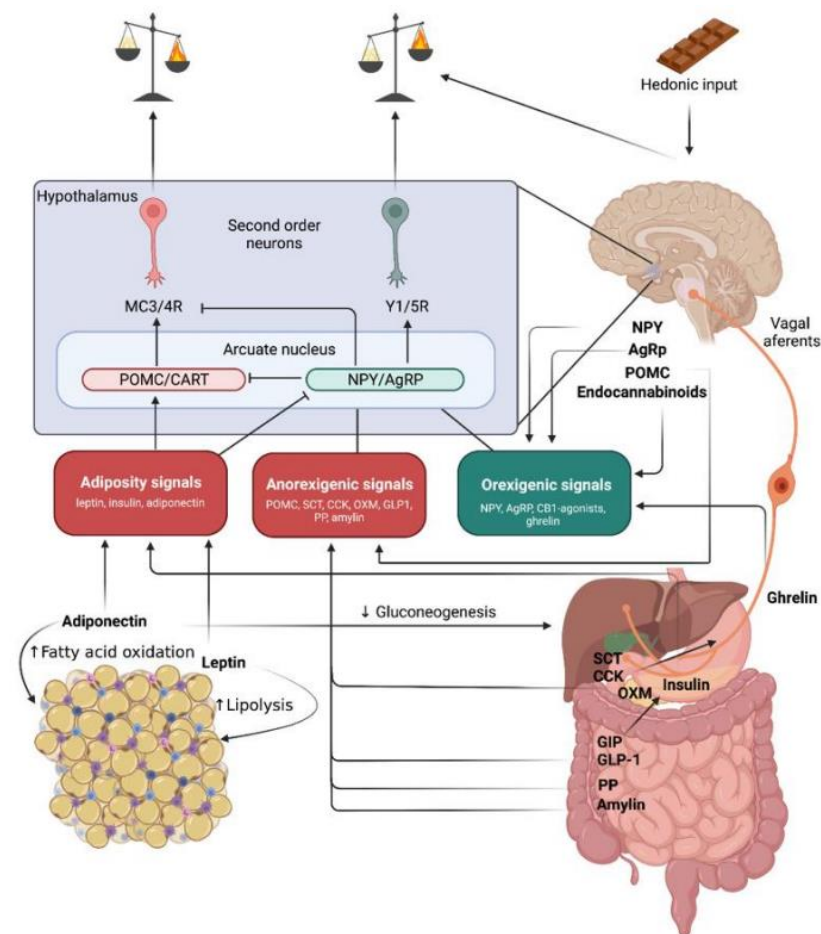


Figura 4 - Mecanismos de regulação do balanço energético. Fonte: (11)

Começando pelos neurónios POMC, estes expressam pró-opiomelanocortina (POMC) que após a ingestão de alimentos é clivada a hormona estimulante de melanócitos α (α -MSH) que ativa a jusante os recetores de melanocortina 3 e 4 (MC3/4R). Dessa estimulação resulta uma diminuição do apetite e um aumento do gasto energético (10) (**Figura 4**).

O jejum, por outro lado, induz a ativação dos neurónios NPY/AgRP, com a libertação dos péptidos respetivos. O neuropéptido Y ativa os recetores Y1 e Y5 e o péptido AgRP atua como um antagonista da atividade dos recetores MC3/4R resultando num aumento do consumo alimentar e numa redução do gasto energético (11). Além disso, os neurónios NPY/AgRP inibem diretamente os neurónios POMC através da ação inibitória do ácido γ -aminobutírico (GABA) ao nível do núcleo arqueado (10) (**Figura 4**).

Múltiplas hormonas, neurotransmissores e enzimas estão envolvidos na regulação do balanço energético corporal, como é o caso da leptina, insulina, neuropéptido Y (NPY), Agouti-related Protein (AgRP), grelina, secretina, colecistoquinina, péptido semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), Péptido insulínico dependente da glucose (GIP) e serotonina, os quais vamos abordar de seguida.

2.1 Moléculas que atuam no balanço energético a longo prazo

Os sinais periféricos relacionados com as reservas de energia a longo prazo são produzidos pelo tecido adiposo (leptina) e pelo pâncreas (insulina).

A leptina é uma hormona libertada pelo tecido adiposo cuja concentração plasmática é proporcional à massa gorda corporal. Desempenha um papel crucial na regulação central da ingestão de alimentos e homeostasia energética através de 2 ações: estimula os neurónios POMC/CART e inibe os neurónios NPY/AgRP no hipotálamo, ações que resultam num aumento da sensação de saciedade e no aumento do gasto energético (11) (**Figura 4**).

A insulina é produzida pelas células β pancreáticas após a ingestão de alimentos e desempenha um papel importante na regulação do metabolismo periférico da glucose, suprimindo a síntese hepática de glucose por ação direta sobre os seus recetores (10). É também um fator importante na regulação da homeostasia energética ao nível do hipotálamo pois ativa os seus recetores nos neurónios POMC de que resulta uma diminuição do apetite (**Figura 4**).

2.2 Moléculas que conduzem ao balanço energético positivo a curto prazo - Estímulos orexigénicos

O NPY é um neuropéptido com um papel importante na regulação do apetite e na homeostasia energética. É produzido no núcleo arqueado do hipotálamo, sendo um importante estímulo a curto prazo para o apetite. O balanço energético negativo é um estímulo para a síntese de NPY no hipotálamo, desencadeando um aumento do consumo alimentar e uma diminuição dos gastos energéticos (11) (**Figura 4**).

O AgRP é também um neuropéptido estimulante do apetite. O jejum, caracterizado pela diminuição das concentrações plasmáticas de leptina e insulina, induz a ativação dos neurónios AgRP no hipotálamo com conseqüente aumento do consumo de alimentos (11) (**Figura 4**).

A grelina é sintetizada pelo estômago durante o jejum e tem um efeito orexigénico que resulta da estimulação dos neurónios NPY/AgRP no núcleo arqueado (10) (**Figura 4**).

2.3 Moléculas que conduzem ao balanço energético negativo a curto prazo - Estímulos anorexigénicos

A secretina é um péptido produzido pelas células S no duodeno. É libertada durante a digestão, quando o conteúdo ácido do estômago se desloca para o duodeno e o pH duodenal diminui para 3-4,5. A acidez duodenal é portanto, o principal fator determinante da libertação de secretina, a qual tem como função estimular a secreção de bicarbonato e água pelo pâncreas para neutralizar o conteúdo do lúmen duodenal. Esta atua no núcleo arqueado no hipotálamo, suprimindo o apetite (12) **Figura 4**

A colecistoquinina é uma hormona produzida por células da mucosa do duodeno e jejuno, neurónios do sistema nervoso entérico e cérebro. A presença de alimentos no lúmen intestinal é o estímulo para a sua secreção, com conseqüente ativação dos neurónios vagais aferentes, os quais transmitem o sinal gastrointestinal às áreas do cérebro posterior. Como resultado, a hormona transmite uma sensação de saciedade (11) (**Figura 4**).

As incretinas (GIP e GLP-1) são hormonas peptídicas secretadas por células entero-endócrinas especializadas, após a ingestão de alimentos. São responsáveis por uma resposta secretora de insulina duas a três vezes mais elevada comparando com a administração de glucose intravenosa, um fenómeno chamado efeito incretina (13). Com a absorção de nutrientes no intestino, há a libertação das incretinas, que funcionam como sinais endócrinos nas ilhotas

de Langerhans no pâncreas estimulando a secreção de insulina. Para além da sua atividade insulínica, também afetam a libertação do glucagon. O GIP estimula a secreção do glucagon particularmente na hipoglicémia, enquanto o GLP-1 suprime a secreção de glucagon na situação de hiperglicémia. Estas hormonas reduzem o apetite por atuação ao nível do hipotálamo (11) (**Figura 4**).

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor que desempenha um papel muito importante na indução da sensação de saciedade. Este efeito é conseguido pela inibição da atividade dos neurónios NPY/AgRP e estimulação dos neurónios POMC/CART, com conseqüente hipofagia. Assim sendo, o aumento da serotonina está associado à diminuição da ingestão alimentar, enquanto a sua diminuição induz hiperfagia e aumento de peso (14).

3 Fármacos aprovados pela FDA

O presente capítulo analisa os medicamentos atualmente aprovados pela FDA para a terapêutica da obesidade, concentrando-se essencialmente nos seus mecanismos de ação, benefícios clínicos e efeitos adversos/segurança. De acordo com a FDA, um medicamento pode ser considerado eficaz no tratamento da obesidade se, após 1 ano de tratamento, ocorrer uma das seguintes situações: A diferença na perda de peso média entre os grupos tratados com o medicamento e placebo ser pelo menos 5%; 35% dos doentes tratados com o medicamento perdem pelo menos 5% do peso corporal inicial. Para além disso espera-se que o medicamento leve a melhorias nos parâmetros cardiometabólicos: pressão arterial, níveis de lípidos, glicémia (15).

3.1 Terapêutica a curto prazo da obesidade

De seguida serão abordados dois medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento a curto prazo da obesidade (≤ 12 semanas): fentermina e dietilpropiona. Estes medicamentos não são comercializados no Espaço Europeu pois devido às suas propriedades simpatomiméticas indutoras de estimulação cardíaca, estão associados a um aumento da frequência cardíaca e há possibilidade de dependência física e psicológica.

3.1.1 Fentermina

O cloridrato de fentermina (Adipex-P), é um medicamento inibidor do apetite, de ação central, pertencente à classe das feniletilaminas, com atividade farmacológica semelhante à anfetamina. Foi originalmente aprovado para utilização no tratamento da obesidade pela FDA em 1959 (16). Este é um fármaco simpaticomimético de ação indireta uma vez que inibe a recaptação de noradrenalina. Desta forma induz um aumento da concentração de noradrenalina

na fenda sináptica e consequente estimulação de recetores adrenérgicos β_2 . Devido ao seu mecanismo de ação, é um fármaco estimulante do sistema nervoso central (17).

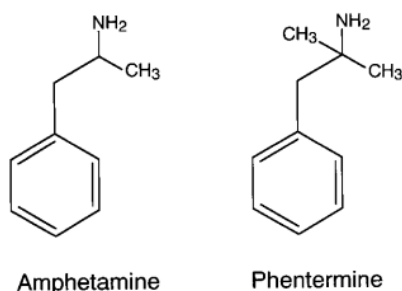


Figura 5 - Estruturas químicas de fármacos anoréticos.

A sua estrutura química é muito semelhante à da anfetamina tendo como diferença 2 grupos metileno na posição α da cadeia lateral da feniletilamina (**Figura 5**), o que se traduz num menor potencial para estimulação do SNC (18).

Adipex-P é indicado como adjuvante no tratamento a curto prazo, em monoterapia, num regime de redução de peso baseado em exercício físico, mudanças comportamentais e restrição calórica no tratamento da obesidade em indivíduos com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ na presença de fatores de risco (ex: hipertensão, diabetes, dislipidemia) (19).

Devido às suas propriedades simpaticomiméticas, este medicamento pode estar associado a efeitos secundários tais como insónia, boca seca, tonturas, palpitação, tremor da mão, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (16).

3.1.2 Dietilpropiona

O cloridrato de dietilpropiona (Tenuate) é um outro análogo das anfetaminas, tendo propriedades simpaticomiméticas inferiores e com menos efeitos estimulantes do que a anfetamina (16). Foi originalmente aprovado em 1959 como adjuvante no tratamento a curto prazo da obesidade, em monoterapia, num regime de redução de peso baseado em restrição calórica em indivíduos com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (20).

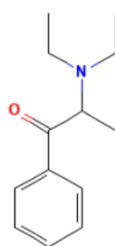


Figura 6 - Estrutura química da dietilpropiona.

A **Figura 6** mostra a estrutura química da dietilpropiona. A introdução de um grupo cetona no carbono β da cadeia lateral da feniletilamina traduz-se numa redução da estimulação do SNC (18). Os efeitos adversos mais comuns incluem insónia, boca seca, tonturas, dores de cabeça, aumento da pressão arterial, palpitações e erupções cutâneas (16).

3.2 Terapêutica a longo prazo da obesidade

Existem atualmente seis medicamentos aprovados pela FDA para a terapêutica da obesidade a longo prazo (>12 semanas): Orlistato, Fentermina-topiramato, Bupropiona-Naltrexona, Agonistas do GLP-1: Liraglutido e Semaglutido, Setmelanotido.

3.2.1 Orlistato (Xenical)

Orlistato é a substância ativa do nome comercial Xenical. Disponível desde 1999, é um dos medicamentos anti-obesidade aprovados pela FDA e EMA. É comercializado em Portugal pelo nome Beacita.

O orlistato é um derivado saturado da lipstatina, um produto natural isolado de um fungo *Streptomyces toxytricini* (**Figura 7**) (21).

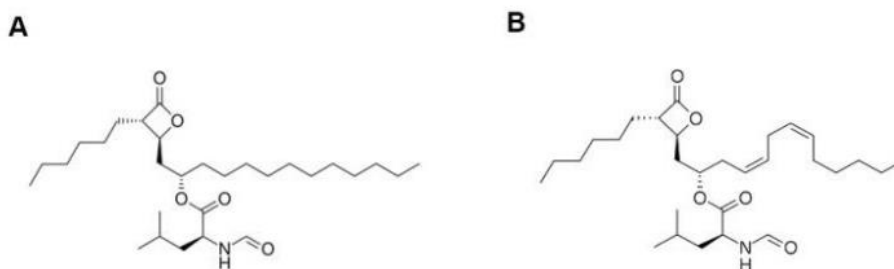


Figura 7 - Estruturas químicas do orlistato (A) e da lipstatina (B).

Está indicado em conjunto com uma dieta de restrição calórica no tratamento de doentes adultos obesos ou com excesso de peso e comorbilidades associadas ao peso. A dose recomendada é de 120 mg, em três tomas diárias, administradas antes, durante ou até uma hora após cada refeição (22).

Quanto ao seu mecanismo de ação, o orlistato atua inibindo irreversivelmente as lipases pancreática e gástrica. Estas enzimas participam na absorção de gorduras através da hidrólise dos triglicéridos em ácidos gordos livres e monoacilgliceróis, de modo que possam ser

absorvidos pelo organismo. O orlistato liga-se covalentemente aos resíduos de serina no sítio ativo das lipases, inativando-as. Este mecanismo bloqueia a absorção de aproximadamente um terço dos ácidos gordos da dieta. Como resultado, o orlistato reduz a absorção calórica sem afetar o apetite, contrariamente aos outros fármacos aprovados que suprimem o apetite (21). O orlistato tem um efeito essencialmente localizado no intestino, sendo a sua absorção sistémica mínima (23).

Os triglicéridos não digeridos são eliminados pelas fezes, pelo que os doentes podem apresentar esteatorreia, movimentos frequentes do intestino, flatulência, incontinência fecal, urgência fecal e aumento do número de dejeções. Mais ainda, o orlistato impede a absorção de vitaminas lipossolúveis, pelo que os doentes devem tomar suplementos multivitamínicos diariamente, contendo vitaminas lipossolúveis A, D, E, e K (21).

Sabe-se que o medicamento está contraindicado na gravidez, fazendo parte da categoria de risco X definida pela FDA, pelo que as mulheres a tomar orlistato com possibilidade de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contraceção adequada (22).

É necessária precaução na administração deste medicamento em doentes com problemas da tiróide, distúrbios da coagulação, epilepsia e HIV, uma vez que o orlistato interage com anti-epilépticos, anti-retrovirais, levotiroxina e varfarina sendo necessária uma monitorização especial nestes doentes (23).

Para demonstrar a eficácia clínica do medicamento, foi realizado um ensaio clínico de 4 anos, no qual foi administrado de forma aleatória orlistato ou placebo em doentes obesos e glucose normal (79%) ou intolerantes à glucose (21%). O estudo XENDOS mostrou que o orlistato levou a uma redução média de peso de 10,6 kg comparando com 6,2 kg nos doentes a tomar placebo, após 1 ano do início da terapêutica (**Figura 8**). Dos doentes que tomaram orlistato, cerca de 72,8% alcançou uma perda de peso $\geq 5\%$ após 1 ano, comparativamente com 45,1% dos doentes a tomar placebo (24).

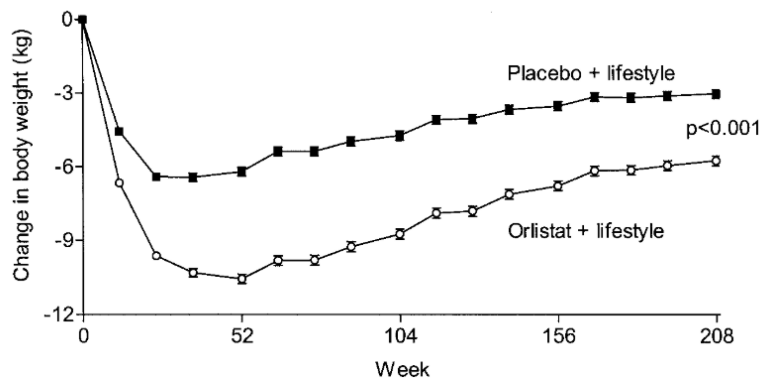


Figura 8 - Perda de peso durante 4 anos de tratamento com orlistato e com placebo.

Fonte: (24)

É de referir que o orlistato diminuiu significativamente a progressão para DMT2 em comparação com o placebo em cerca de 37,3%, após 4 anos do início da terapêutica (**Figura 9**) (24).

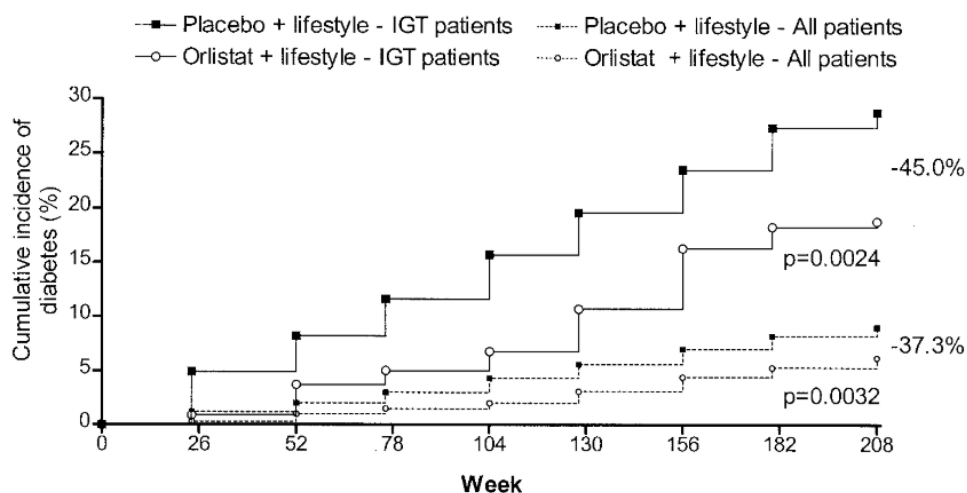


Figura 9 - Incidência cumulativa da diabetes no grupo em tratamento com orlistato e com placebo. Fonte: (24).

Para além disso, o tratamento com orlistato resultou em melhorias significativas nos fatores de risco cardiovascular com diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica, diminuição do colesterol total e LDL, diminuição da circunferência abdominal, aumento do HDL (24).

3.2.2 Combinação fentermina/topiramato (Qsymia)

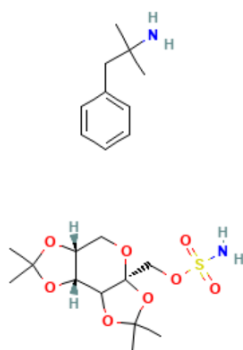


Figura 10 - Estrutura química da fentermina e do topiramato.

Em 2012, a FDA aprovou um medicamento para a perda de peso cuja apresentação é uma cápsula que contém fentermina de liberação imediata e topiramato de liberação prolongada (Qsymia) (**Figura 10**)(25). A combinação dos 2 fármacos permite obter um efeito aditivo ou sinérgico, resultando numa maior eficácia e segurança comparativamente com os fármacos individualmente.

A fentermina tem indicação para a perda de peso e o seu mecanismo de ação foi apresentado no capítulo 3.1.1. O topiramato está aprovado para o tratamento de crises epiléticas e na prevenção da enxaqueca, tendo como efeito secundário a perda de peso, e por isso a sua importância nesta associação (26). O seu mecanismo de ação para a perda de peso não é totalmente claro. Sabe-se que atua em canais de cálcio e canais de sódio dependentes de voltagem e aumenta a atividade do ácido γ -aminobutírico (GABA) pela sua atividade agonista nos recetores. É também inibidor da anidrase carbónica e antagoniza os recetores de glutamato. Com base na combinação destes mecanismos, promove a supressão do apetite e o aumento da saciedade (27) (28).

Esta formulação está indicada como adjuvante de uma dieta de restrição calórica na terapêutica de doentes adultos obesos ou com excesso de peso na presença de pelo menos 1 comorbilidade relacionada com o peso (hipertensão, DM2, dislipidemia)(25).

Allison et al conduziram um ensaio clínico de 1 ano para avaliar a segurança e eficácia da formulação de liberação controlada de fentermina/topiramato na perda de peso e na alteração das variáveis metabólicas. O estudo foi realizado em indivíduos com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$. Os resultados mostraram uma redução de peso de 12,20%, 5,25%, 1,24% dependente da dose administrada e comparando com placebo. A formulação de fentermina/topiramato levou ainda a reduções da circunferência abdominal, da pressão arterial sistólica e diastólica, da glucose em

jejum, dos triglicéridos, do colesterol total e do LDL e aumento do HDL. As reações adversas mais comuns com o medicamento são parestesias, tonturas, alteração do paladar, insónia, obstipação e boca seca (29).

O medicamento está contraindicado na gravidez pois estudos indicam que o feto exposto ao topiramato durante o primeiro trimestre de gravidez tem um risco acrescido de fendas orais (fenda no lábio e/ou palato) (30). Assim, as mulheres com potencial para engravidar devem realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento, e este deve ser negativo e adicionalmente, realizar testes de gravidez mensais, e fazer contraceção eficaz durante a terapêutica (25).

No que diz respeito às interações farmacológicas, o Qsymia não deve ser tomado com contraceptivos orais, inibidores da anidrase carbónica, anticonvulsivantes (ex: ácido valproico), diuréticos (ex: hidroclorotiazida) e depressores do SNC (ex: benzodiazepinas) (25).

Este medicamento não está aprovado pela EMA devido à falta de dados sobre os efeitos cardiovasculares da fentermina e o seu potencial para induzir dependência, bem como efeitos adversos psiquiátricos e cognitivos (perturbações de atenção, memória e linguagem) associados ao topiramato. A frequência destes efeitos decorrentes da utilização prolongada do medicamento ainda não é conhecida (31).

3.2.3 Combinação naltrexona/bupropiona (Contrave)

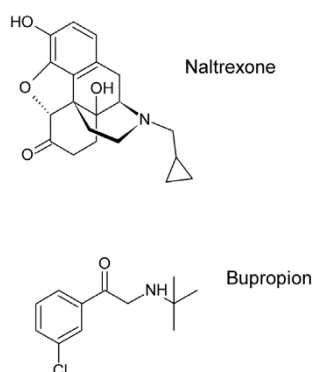


Figura 11 - Estrutura química da naltrexona e bupropiona.

Em 2014, a formulação com naltrexona e bupropiona de libertação prolongada (Contrave) foi aprovada pela FDA. Na Europa é comercializada pelo nome Mysimba (**Figura 11**). Está indicado como adjuvante de uma dieta de restrição calórica no tratamento de doentes adultos obesos ou com excesso de peso na presença de comorbilidades associadas ao peso (32).

Em relação ao mecanismo de ação, a bupropiona é um antidepressivo atípico que inibe a recaptação de dopamina e noradrenalina, aumentando a sua concentração na fenda sinática (17). A naltrexona é um antagonista dos recetores opióides com elevada afinidade para o recetor μ , utilizada originalmente para o tratamento da dependência de opióides e álcool. Embora existam vários recetores opióides, é o recetor μ que está implicado no comportamento alimentar. Sabe-se que a β -endorfina, um opióide endógeno, é libertada pelos neurónios POMC desempenhando um mecanismo autoinibitório sobre estes neurónios, via estimulação do recetor μ (33).

Sinergicamente, a bupropiona estimula os neurónios POMC hipotalâmicos facilitando a libertação do neuropéptido anorético α -MSH no hipotálamo e a naltrexona bloqueia a ação da β -endorfina sobre o recetor μ , bloqueando a autoinibição dos neurónios POMC. Como resultado, temos a diminuição do apetite (**Figura 12**) (33).

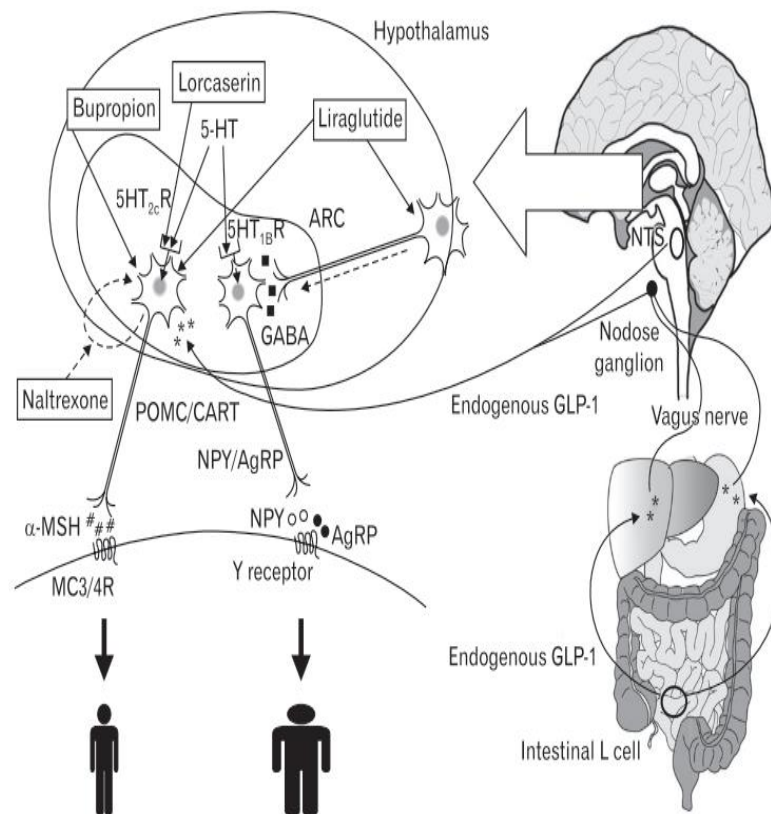


Figura 12 - Esquema do controlo do apetite e dos mecanismos de ação da naltrexona e bupropiona entre outros fármacos. As setas contínuas significam estimulação, as setas a tracejado significam inibição. Fonte: (14).

Quanto à eficácia da formulação, foi realizado um ensaio clínico, durante 1 ano, em 8910 doentes com excesso de peso ou obesidade e elevado risco cardiovascular (história de doença cardiovascular, diabetes), tendo-se verificado uma diminuição média do peso corporal de 3,9 kg no grupo tratado com naltrexona-bupropiona comparando com 1,2 kg no grupo placebo (correspondendo a reduções de 3,6% e 1,1% respetivamente). Observou-se ainda redução da circunferência abdominal e um aumento da pressão arterial sistólica e frequência cardíaca. Os eventos adversos ocorreram em 28,1% dos doentes tratados com naltrexona-bupropiona em comparação com 8,7% dos doentes a tomar placebo. Os mais comuns foram sintomas gastrointestinais e do sistema nervoso central (34).

Noutro ensaio clínico (COR-Diabetes), contendo 505 indivíduos com excesso de peso ou obesidade e DMT2, os doentes tratados com naltrexona/bupropiona perderam significativamente mais peso (-5,0%) comparativamente com placebo (-1,8%), após as 56 semanas. Mais ainda, cerca de 44,5% dos doentes em tratamento atingiu pelo menos 5% de perda de peso em comparação com 18,9% dos doentes no grupo placebo. Verificou-se uma melhoria no controlo glicémico no grupo tratado com naltrexona/bupropiona com redução da HbA1c. Mais de 44% dos doentes tratados com o medicamento conseguiram atingir o objetivo de HbA1c < 7% em comparação com 26% dos doentes a tomar placebo. O tratamento com o medicamento levou ainda a reduções da circunferência abdominal, da glucose em jejum, dos triglicéridos, do LDL e aumento do HDL. Os eventos adversos mais comuns com o medicamento são náuseas, vômitos, obstipação e diarreia (35).

No que diz respeito às interações farmacológicas, o Contrave não deve ser tomado com fármacos dopaminérgicos (ex: levodopa) e analgésicos opióides (32).

3.2.4 Agonistas do GLP-1

Como referido no capítulo 2.3, as hormonas incretinas (GLP-1, GIP) têm funções benéficas reguladoras do metabolismo, tais como um efeito insulínico, inibição do esvaziamento gástrico e promoção da saciedade pós-prandial. Nos indivíduos com DMT2 o efeito incretina encontra-se reduzido ou ausente quando comparado com indivíduos saudáveis, isto é, não ocorre a secreção de insulina induzida pelas incretinas (36). Assim, surgiu uma classe terapêutica de medicamentos análogos sintéticos ou miméticos do GLP-1, os agonistas do recetor do GLP-1, com relevância no tratamento da DMT2 e que têm mostrado potencial na perda de peso (37).

O GLP-1 é predominantemente expresso no intestino, pâncreas e cérebro posterior. No intestino, é libertado pelas células L presentes no íleon e no cólon em elevada concentração (38). Atua ligando-se ao recetor do GLP-1 (GLP-1R), um recetor de membrana que está acoplado à adenilciclase (AC), com conseqüente aumento dos níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) nas células β pancreáticas (figura 14).

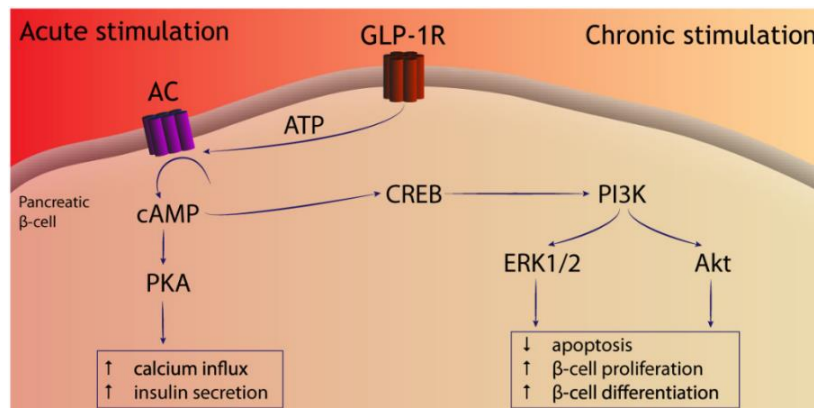


Figura 13 - Sinalização do GLP-1. Fonte: (39)

O GLP-1 melhora o controlo glicémico através de mecanismos complementares. No pâncreas, atua diretamente sobre as células β promovendo a secreção de insulina de forma dependente da concentração de glucose no sangue, inibe a libertação do glucagon e ainda, inibe o esvaziamento gástrico (38). A longo prazo pensa-se que haja um aumento da proliferação e diferenciação das células β pancreáticas (**Figura 13**).

Dentro do SNC, existem numerosas populações neuronais que expressam o recetor do GLP-1, incluindo núcleos hipotalâmicos cruciais para a regulação do balanço energético e também áreas extra-hipotalâmicas. No hipotálamo, o GLP-1 atua como um fator de saciedade fisiológico tendo-se verificado que a administração central de GLP-1 reduz o consumo de alimentos em ratos. O estudo demonstrou que a estimulação central do recetor do GLP-1 pelo agonista liraglutido promove a termogénese do tecido adiposo e o gasto energético, em ratos. Este mecanismo regulador depende da ativação da AMP quinase (AMPK), existente no núcleo ventromedial do hipotálamo (VMH). Por sua vez, a ação do liraglutido noutros locais hipotalâmicos diminui a ingestão calórica. Estas alterações metabólicas promovem uma diminuição do peso corporal (**Figura 14**) (40).

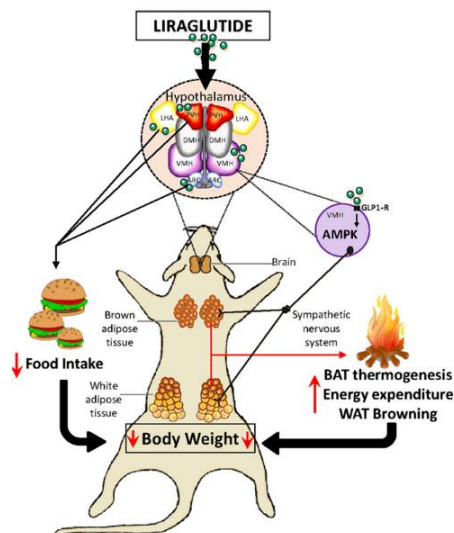


Figura 14 - Efeitos fisiológicos da administração central de liraglutido no balanço energético, em ratos. Fonte: (40).

O papel do GLP-1 na redução de alimentos em animais e humanos é conhecido, já os seus efeitos ao nível do gasto energético variam entre espécies. Por exemplo, a administração de exenatido (10 mg duas vezes por dia) em indivíduos com obesidade ou DMT2 levou a uma redução na ingestão de alimentos, enquanto o gasto energético se manteve constante. Assim, as vias do SNC reguladas pelo GLP-1 aumentam indiretamente a atividade do tecido adiposo e o gasto energético em ratos, mas o papel destes mecanismos no homem continua por definir (41).

Quanto aos fármacos agonistas do GLP-1, estes estão aprovados pela EMA e FDA para o tratamento da DMT2 não controlada, como adjuvantes à dieta e ao exercício físico, em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos utilizados no tratamento da DMT2 (antidiabéticos orais, insulinas). O Exenatido tem duas marcas comercializadas, o Byetta (formulação de libertação imediata) e o Bydureon (formulação de libertação controlada). O Liraglutido tem duas marcas comercializadas, Victoza e Saxenda. O Victoza corresponde a dosagens menores de substância ativa e está aprovado para a diabetes enquanto o Saxenda corresponde a dosagens maiores de substância ativa e tem indicação no controlo do peso. O Dulaglutido é comercializado como Trulicity. O Semaglutido tem duas marcas comercializadas, Ozempic e Wegovy. O Ozempic corresponde a dosagens menores de substância ativa e está aprovado para a diabetes enquanto o Wegovy corresponde a dosagens maiores de substância ativa e tem indicação no controlo do peso (42) (43).

Na **Tabela 2** são apresentadas a via de administração, as doses e a posologia dos fármacos agonistas do recetor do GLP-1 referidos no trabalho.

Tabela 2 - Modo de administração dos diferentes agonistas do recetor do GLP-1.

GLP1-RA	Via de admin.	Posologia	Dosagens	Dispositivo	Referência
Exenatido (Byetta)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	2 vezes por dia, antes das principais refeições	5 µg 10 µg	Solução injetável em caneta pré-cheia	(44)
Liraglutido (Victoza e Saxenda)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por dia, em qualquer altura, independente das refeições	6 mg/mL (0,6/ 1,2/ 1,8/ <u>2,4</u> / <u>3,0 mg</u>)	Solução injetável em caneta pré-cheia	(45)(42)
Exenatido (Bydureon)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por semana, em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos	2 mg	Suspensão injetável + caneta pré-cheia	(46)
Dulaglutido (Trulicity)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por semana, qualquer hora do dia, independente das refeições	0,75 mg 1,5 mg 3 mg 4,5 mg	Solução injetável em caneta pré-cheia	(47)
Semaglutido (Ozempic e Wegovy)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por semana, a qualquer hora do dia, com ou sem refeições	0,25 mg 0,5 mg 1,0 mg <u>1,7 mg</u> 2,0 mg <u>2,4 mg</u>	Solução injetável em caneta pré-cheia	(48)(43)

Abordando a estrutura dos fármacos apresentados, estes são péptidos miméticos do GLP-1 endógeno. Uma vez que o GLP-1 é rapidamente inativado por uma protease, a dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e também rapidamente eliminado da circulação, tendo uma semi-vida de apenas 1 a 2 minutos, tem uma ação de curta duração (no máximo 90 minutos). Assim, foram feitas modificações na sua estrutura para dar origem a péptidos resistentes à DPP-4 e com uma cinética de eliminação mais lenta, de modo a ter eficácia clínica. A estrutura dos fármacos é comparada com a do péptido original na **Figura 15** (49).

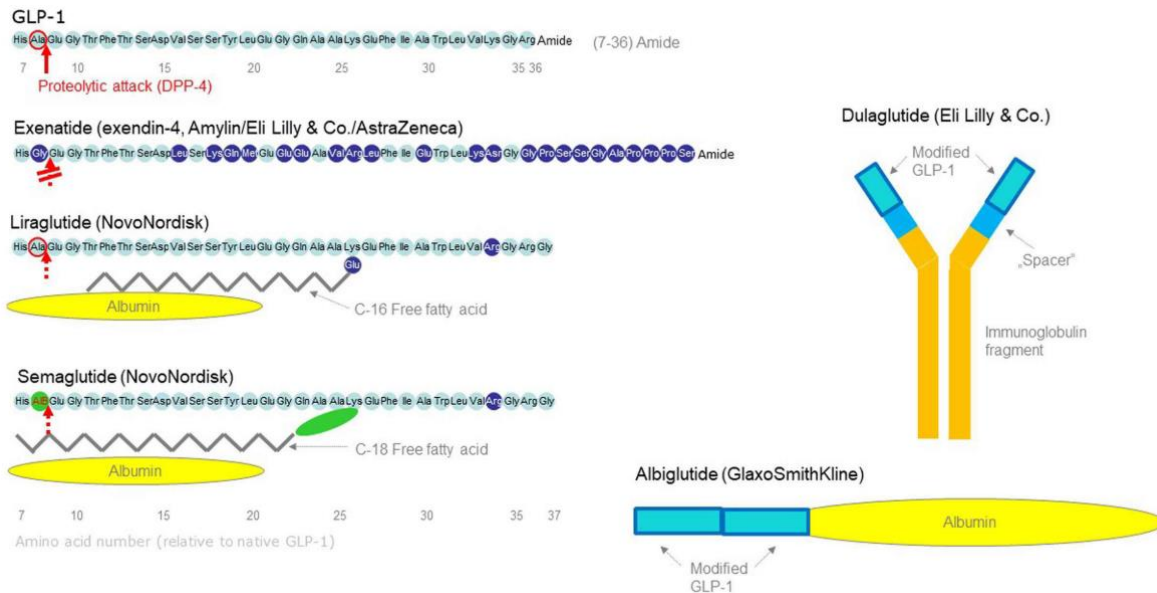


Figura 15 - GLP-1 e os seus miméticos. Fonte: (49)

O exenatido tem 53% de homologia com o GLP-1 endógeno. É resistente à DPP-4 e é eliminado mais lentamente, com uma semi-vida de aproximadamente 2 a 3 h. Quanto ao liraglutido, a sequência peptídica original foi preservada em 97%. A ação prolongada foi conseguida por ligação a uma cadeia lateral de ácidos gordos livres, o que promove a ligação à albumina no fluido extracelular e no plasma. A sua semi-vida é de 13 horas. No caso do dulaglutido, um fragmento de imunoglobulina foi ligado a 2 moléculas de GLP-1 modificadas (resistentes à DPP-4). A imunoglobulina é uma proteína de grandes dimensões por isso é eliminada lentamente da circulação pelo que este fármaco é administrado de forma semanal. O semaglutido tem uma estrutura molecular muito semelhante à do liraglutido. No entanto, a alanina na posição 2, que é reconhecida pela DPP-4, foi substituída pelo ácido α -amino-butírico para tornar a molécula totalmente resistente à DPP-4. Também se verifica uma adição de cadeia lateral de ácidos gordos livres à sequência peptídica (49).

Os agonistas do GLP-1 podem ser divididos de acordo com a sua duração da ação. Os de ação curta (exenatido e lixisenatido de administração diária) provocam uma ativação do recetor de curta duração e estão associados a reduções nos níveis de glucose pós-prandial, pois retardam o esvaziamento gástrico. Os agentes de ação prolongada (liraglutido, exenatido, dulaglutido, semaglutido), administrados uma vez por semana, têm semi-vidas mais longas proporcionando uma ativação contínua do recetor, que se traduz em reduções maiores da glicemia em jejum através da estimulação da secreção de insulina e da inibição da libertação de glucagon (50).

Passando a abordar os dois agonistas do GLP-1 aprovados pela EMA e FDA para a perda de peso:

3.2.4.1 Liraglutido (Saxenda)

Para avaliar a eficácia do Saxenda, foi realizado um ensaio clínico de 56 semanas, no qual foi administrado de forma aleatória liraglutido 3 mg e placebo em indivíduos sem DMT2, obesos ou com excesso de peso e comorbilidades associadas. Após as 56 semanas, os doentes tratados com liraglutido perderam uma média de 8,4 kg de peso comparando com 2,8 kg no grupo placebo. Dos doentes em tratamento, cerca de 63,2% perderam pelo menos 5% do seu peso corporal em comparação com 27,1% no grupo placebo. O grupo de tratamento teve uma redução significativa da circunferência abdominal, hemoglobina glicada, glucose em jejum, pressão arterial sistólica e diastólica e os níveis de lípidos melhoraram (diminuição do colesterol total, LDL, triglicéridos e aumento do HDL). Os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo que recebeu o fármaco, tendo sido notificados náuseas e diarreias leves ou moderadas. Outros eventos relacionados com a vesícula biliar, incluindo colelitíase e colecistite, ocorreram em 2,5% dos doentes tratados com liraglutido contra 1,0% no grupo placebo (51).

3.2.4.2 Semaglutido (Wegovy)

Relativamente ao Wegovy, realizou-se o estudo STEP 1 de 68 semanas, no qual foi administrado de forma aleatória semaglutido 2,4 mg e placebo em indivíduos adultos sem DMT2 com obesidade ou excesso de peso e comorbilidades associadas (dislipidemia, hipertensão). A perda de peso média nos indivíduos tratados com semaglutido foi de 14,9% (-15,3 kg) contra 2,4% (-2,6 kg) no grupo placebo. Dos doentes tratados com o medicamento, 86,4% atingiu uma redução de peso de pelo menos 5% comparando com 31,5% dos doentes a tomar placebo. O semaglutido foi associado a reduções significativas da circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica, hemoglobina glicada, glucose plasmática em

jejum e melhoria dos níveis de lípidos (diminuição do colesterol total, LDL, triglicéridos e aumento do HDL). As perturbações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e obstipação) foram os eventos adversos mais frequentemente reportados e ocorreram em 74,2% dos doentes a tomar semaglutido contra 47,9% no grupo placebo. Estes eventos foram de gravidade ligeira a moderada e transitórios. Foram também relatadas perturbações relacionadas com a vesícula biliar (principalmente colelitíase) em 2,6% dos doentes a tomar semaglutido comparando com 1,2% a tomar placebo (52).

Foi realizado um estudo observacional após a conclusão do ensaio STEP 1, nos doentes que completaram o tratamento de 68 semanas, para avaliar as alterações do peso corporal e dos fatores de risco cardiometabólicos durante 52 semanas. Verificou-se que após a interrupção do tratamento e intervenção no estilo de vida, o grupo de doentes que tomou semaglutido 2,4 mg e o grupo placebo recuperaram 11,6% e 1,9% do peso perdido, respetivamente. A perda de peso média durante as 120 semanas (período do ensaio STEP 1 e do estudo observacional) foi de 5,6% no grupo que tomou semaglutido 2,4 mg comparando com 0,1% no grupo placebo (**Figura 16**). Na semana 120, verificou-se pelo menos 5% de perda de peso em 48,2% dos doentes no grupo semaglutido 2,4 mg e em 22,6% no grupo placebo. Os grupos de doentes com maiores perdas de peso entre a semana 0 e 68 tiveram maior ganho de peso entre a semana 68 e 120 (**Figura 17**).

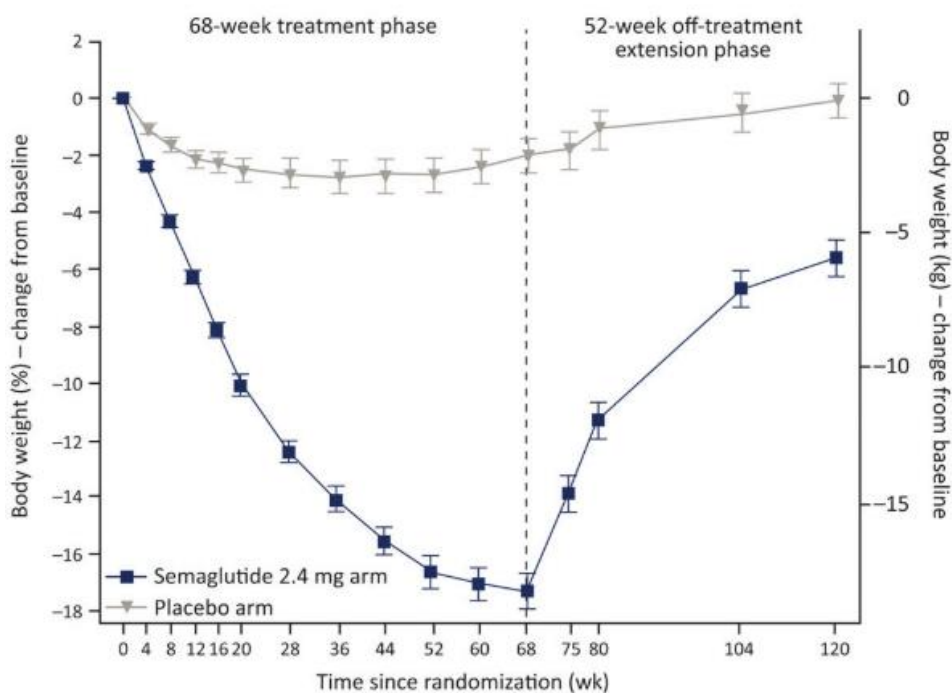


Figura 16 - Alteração do peso corporal em relação à baseline até às 120 semanas com semaglutido 2,4 mg e placebo. Fonte: (53)

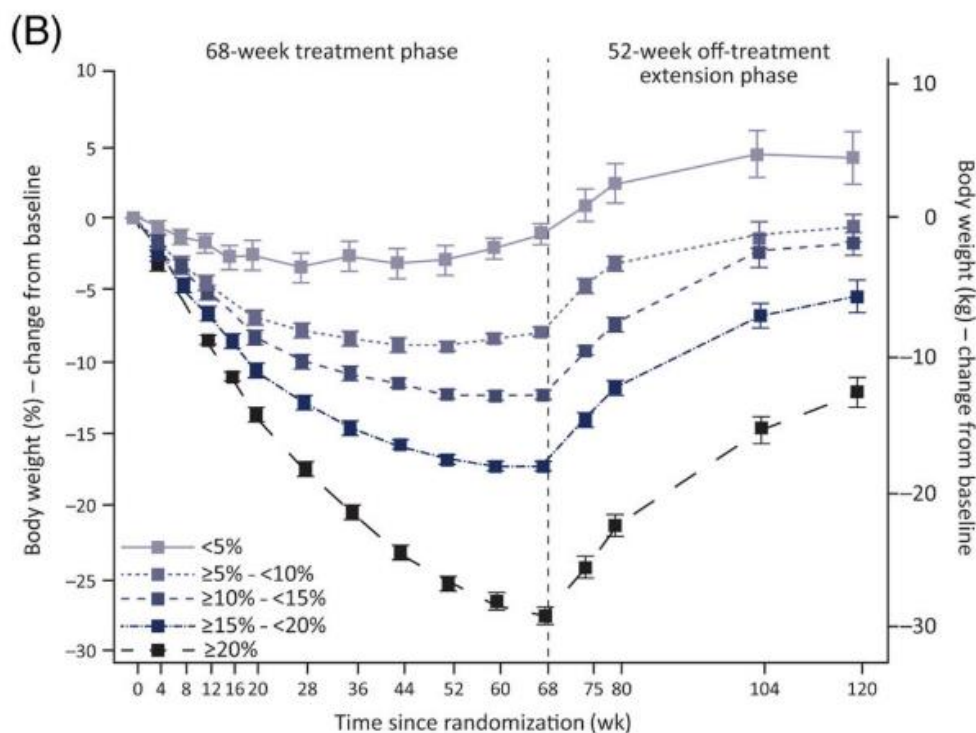


Figura 17 - Alteração do peso corporal em relação à baseline até à semana 120 diferenciando subgrupos de doentes tratados com semaglutido 2,4 mg. Fonte: (53)

Mais ainda, após a interrupção do tratamento (entre as semanas 68 e 120), a pressão arterial, triglicéridos e HbA1c aumentaram quer no grupo que tomou semaglutido quer no grupo placebo. O colesterol total e o HDL aumentaram apenas no grupo que tomou semaglutido (53).

Concluindo, 1 ano após a interrupção do tratamento e intervenção no estilo de vida, os doentes recuperaram dois terços do peso perdido e verificaram-se aumentos nos parâmetros cardiometabólicos. Os resultados confirmam a cronicidade da obesidade e sugerem a necessidade de um tratamento contínuo para a manutenção do peso (53).

3.2.5 Setmelanotido (Imcivree)

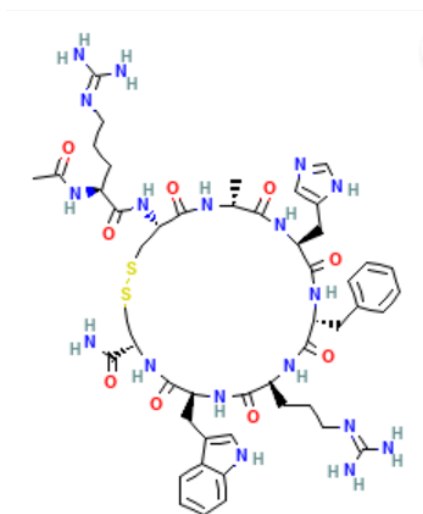


Figura 18 - Estrutura química do setmelanotido.

Imcivree é um medicamento que contém setmelanotido (**Figura 18**), aprovado pela FDA (2020) e EMA (2021) para a terapêutica de perda de peso em adultos e crianças ≥ 6 anos devido a três condições genéticas raras: deficiência de pró-opiomelanocortina (POMC), deficiência de proproteína convertase *subtilisin/kexin type 1* (PCSK1) e deficiência do recetor da leptina (LEPR). Em 2021, a FDA aprovou uma indicação complementar para o medicamento, o qual passava a ser utilizado na terapêutica de perda de peso em adultos e crianças ≥ 6 anos com obesidade devido à Síndrome de Bardet-Biedl (BBS). As condições genéticas apresentadas são doenças raras pelo que o Imcivree é considerado um medicamento órfão (54).

Indivíduos com deficiência de POMC têm baixos níveis de pró-opiomelanocortina, a qual é convertida na hormona estimulante dos melanócitos (MSH). Os baixos níveis de MSH não são suficientes para induzir uma sensação de saciedade após a ingestão de alimentos. Também na deficiência de LEPR, pelo facto do recetor da leptina não funcionar corretamente, há falta de transmissão da sensação de saciedade. Como resultado, os doentes sentem-se continuamente com fome e rapidamente ganham peso (55).

Quanto ao mecanismo de ação, o setmelanotido é um péptido que se liga preferencialmente ao recetor 4 da Melanocortina (MC4R), que é normalmente ativado pela leptina e hormona MSH, promovendo uma sensação de saciedade após a ingestão de alimentos

(Figura 19). Assim, o Imcivree restabelece a atividade do recetor MC4R reduzindo o consumo de alimentos e favorecendo a perda de peso (56).

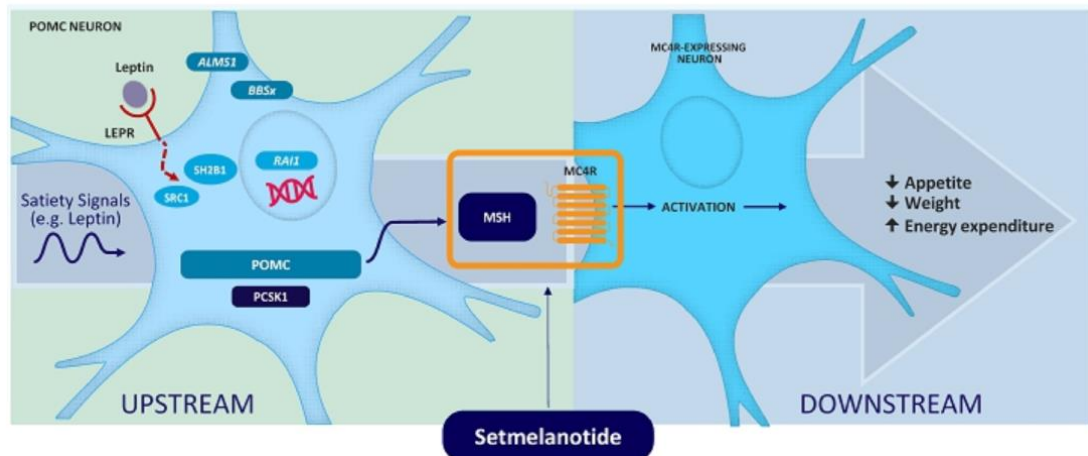


Figura 19 - Mecanismo de ação do setmelanotido. Fonte: (57)

A Figura 20 demonstra um resumo dos mecanismos de ação dos fármacos abordados no capítulo 3.

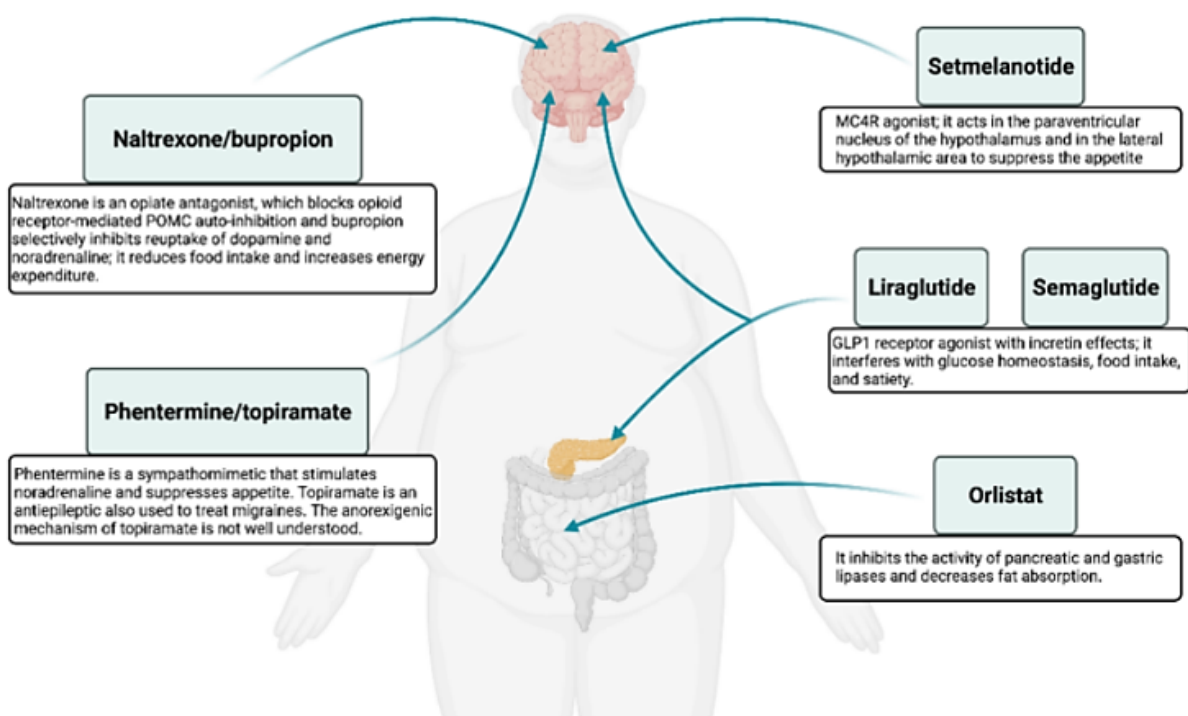


Figura 20 - Resumo dos mecanismos de ação dos fármacos aprovados para o tratamento da obesidade pela EMA e FDA. Fonte: (11)

4 Fármacos não aprovados para a perda de peso

De seguida serão descritos os fármacos agonistas do GLP-1 e outro com um mecanismo de ação duplo, aprovados para a terapêutica da diabetes e com benefícios na perda de peso.

4.1 Exenatido (Byetta/Bydureon)

A primeira formulação de exenatido (Byetta), apresentava um tempo de semi-vida de 2 a 4 horas e uma duração de ação de cerca de 8 horas. A injeção diária constituía um inconveniente pelo que para melhorar a adesão do doente ao tratamento, a FDA aprovou posteriormente o exenatido de administração semanal (Bydureon) (58).

Foi realizado um ensaio clínico para comparar a segurança e eficácia da formulação de libertação prolongada de exenatido (toma semanal) com a formulação de libertação imediata (toma diária) durante 26 semanas. Este estudo incluiu 681 doentes com DM2 a tomar medicamentos anti-hiperglicémicos orais. Verificou-se uma redução média de HbA1c a partir da *baseline* significativamente maior com a formulação de libertação prolongada do que com a formulação de toma diária. 46,7% dos doentes que tomaram a formulação prolongada atingiram o objetivo de HbA1c $\leq 7,0\%$ em comparação com 35,7% dos doentes que tomaram a formulação de toma diária. Foram observadas reduções da glucose plasmática em jejum a partir da *baseline* em ambos os grupos, com maior redução na formulação prolongada. Ainda assim, os doentes que tomaram a formulação de toma diária tiveram uma redução média de peso significativamente maior (-2,45 kg) em comparação com os doentes que tomaram a formulação prolongada (-1,63 kg). Os eventos gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia, de intensidade suave a moderada, foram as reações adversas mais relatadas após a toma de exenatido. Estes efeitos foram mais frequentes no início do tratamento tendo diminuído a sua frequência com o decorrer do estudo (59).

Noutro estudo randomizado de 35 semanas, participaram 41 mulheres obesas com IMC entre 28 e 40 kg/m², sem comorbilidades associadas. Após 16 semanas, os indivíduos tratados com exenatido perderam em média 2,49 kg (-2,77%) em comparação com um aumento de 0,43 kg (0,48%) no grupo tratado com placebo. A perda de peso com exenatido foi variável: 30% dos indivíduos perderam > 5% de peso, 39% perderam < 5% de peso e 31% mantiveram o seu peso. O medicamento levou a uma redução significativa da circunferência abdominal, pressão arterial e aumento da glucose em jejum. Em relação às alterações lipídicas, observou-se uma

redução do HDL e aumento do LDL, colesterol total e triglicéridos. Um total de 56% dos doentes tiveram um ou mais episódios de náuseas durante o tratamento com exenatido comparando com 21% no grupo placebo (60).

4.2 Dulaglutido (Trulicity)

Foi realizado um ensaio clínico de 1 ano, em indivíduos adultos com um IMC entre 23 e 45 kg/m² e hemoglobina glicada entre 7,0% e 11,0% a fazer anti-diabéticos orais em monoterapia, no qual foi feita a administração aleatória de dulaglutido 1,5 mg, dulaglutido 0,75 mg ou exenatido (comparador). Observaram-se reduções de peso corporal, HbA1c e glucose em jejum significativamente maiores para o dulaglutido em comparação com o exenatido. Os eventos adversos mais comuns com o medicamento são náuseas, vômitos e diarreia (61). O medicamento está ainda associado a redução dos níveis séricos de colesterol total, LDL, PA e IMC (62).

4.3 Liraglutido (Victoza)

No ensaio SCALE Diabetes de 56 semanas, 846 indivíduos com DMT2 e obesidade ou excesso de peso foram distribuídos de forma aleatória liraglutido 3 mg (Saxenda), liraglutido 1,8 mg (Victoza) ou placebo. Foram observadas perdas médias de peso de 6,0% (-6,4 kg), 4,7% (-5,0 kg) e 2,0% (-2,2 kg), dependente da dose e comparando com placebo. Dos doentes a tomar liraglutido 3 mg cerca de 54,3% atingiu uma perda de peso de pelo menos 5%, comparando com 40,4% a tomar liraglutido 1,8 mg e 21,4% dos doentes a tomar placebo. Observaram-se reduções da circunferência abdominal, HbA1c, glucose plasmática em jejum e pressão arterial sistólica significativamente maiores para o liraglutido 1,8 mg do que para o placebo. Quanto às alterações lipídicas, verificou-se uma redução do colesterol total e triglicéridos e aumento do HDL. Apenas no grupo que recebeu liraglutido 1,8 mg se verificou uma diminuição do LDL. Os eventos adversos reportados com o liraglutido foram do foro gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarreia e obstipação) com maior incidência no grupo da toma de liraglutido 3 mg do que no grupo da toma de liraglutido 1,8 mg (63).

4.4 Semaglutido (Ozempic)

No estudo STEP 2, 1210 indivíduos com um IMC ≥ 27 kg/m² e hemoglobina glicada entre 7 a 10% e DMT2 foram administrados de forma aleatória semaglutido 2,4 mg (Wegovy), semaglutido 1 mg (Ozempic) ou placebo. A perda de peso média a partir da baseline foi de 9,64% com semaglutido 2,4 mg, 6,99% com semaglutido 1 mg e 3,4% com placebo, após 68 semanas. 68,8% dos doentes com semaglutido 2,4 mg atingiram pelo menos 5% de perda de peso contra 57,1% no grupo semaglutido 1 mg e 28,5% no grupo placebo. Observaram-se reduções da circunferência abdominal, pressão arterial sistólica, HbA1c e glucose plasmática em jejum superiores com semaglutido 1 mg do que com placebo. Quanto às alterações lipídicas, verificou-se um aumento do HDL e dos triglicéridos. Os eventos adversos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e obstipação), na sua maioria leves a moderados, foram notificados em 63,5% dos doentes a tomar semaglutido 2,4 mg, 57,5% dos doentes a tomar semaglutido 1 mg e 34,3% dos doentes a tomar placebo (64).

4.5 Tirzepatida (Mounjaro)

A tirzepatida faz parte de uma classe terapêutica recente, tendo sido aprovada pela FDA em 2022 para o tratamento de adultos com DMT2, como adjuvante da dieta e do exercício físico em monoterapia ou combinado com outros medicamentos para o tratamento da diabetes. O medicamento é administrado por via subcutânea semanalmente (65). Quanto ao mecanismo de ação, a tirzepatida é um agonista do recetor do GIP e do recetor do GLP-1. Ao exercer um efeito agonista sobre estes recetores, o fármaco potencia as ações das hormonas incluindo o aumento da secreção de insulina dependente da concentração de glucose no sangue, redução da ingestão de alimentos, inibição da secreção de glucagon e esvaziamento gástrico retardado (66).

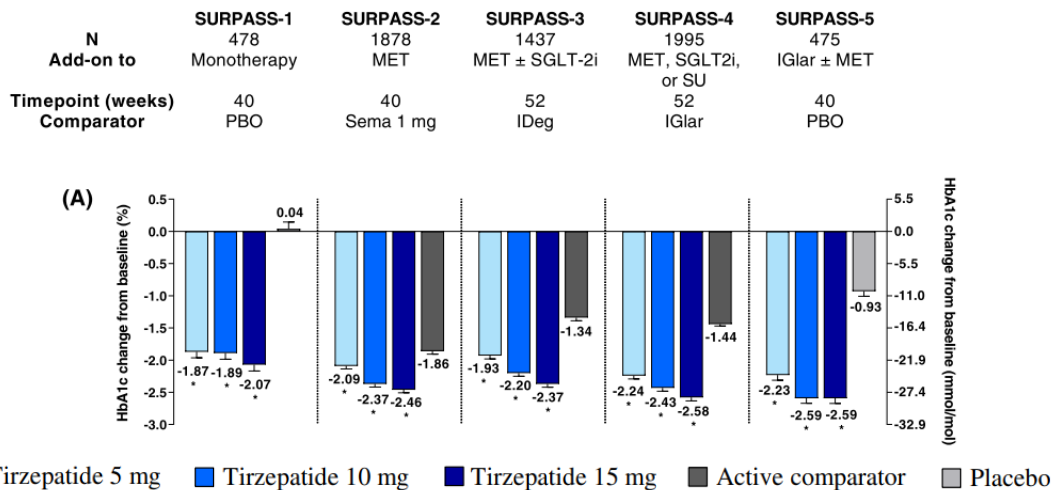


Figura 21 - Redução da HbA1c com tirzepatida, placebo ou comparador nos estudos SURPASS 1 a 5. Fonte: (66).

Foram realizados 5 estudos clínicos (SURPASS 1 a 5) para avaliar a eficácia e segurança da tirzepatida em 3 dosagens diferentes (5,10,15 mg) em monoterapia ou em combinação com outros fármacos, em indivíduos com DMT2. Nos 5 estudos, a tirzepatida foi associada a reduções da hemoglobina glicada. Estas reduções foram dependentes da dose de tirzepatida e foram superiores com as 3 dosagens de tirzepatida comparativamente com placebo ou comparadores: semaglutido 1mg, insulina degludec ou insulina glargina (**Figura 21**). Nos 5 estudos, cerca de 81 a 97% dos doentes que receberam tirzepatida atingiram o objetivo de HbA1c < 7%. A glucose sérica em jejum foi significativamente reduzida pelas 3 dosagens de tirzepatida nos estudos SURPASS-1, 2 e 5, após 52 semanas, em comparação com placebo ou semaglutido 1 mg (66).

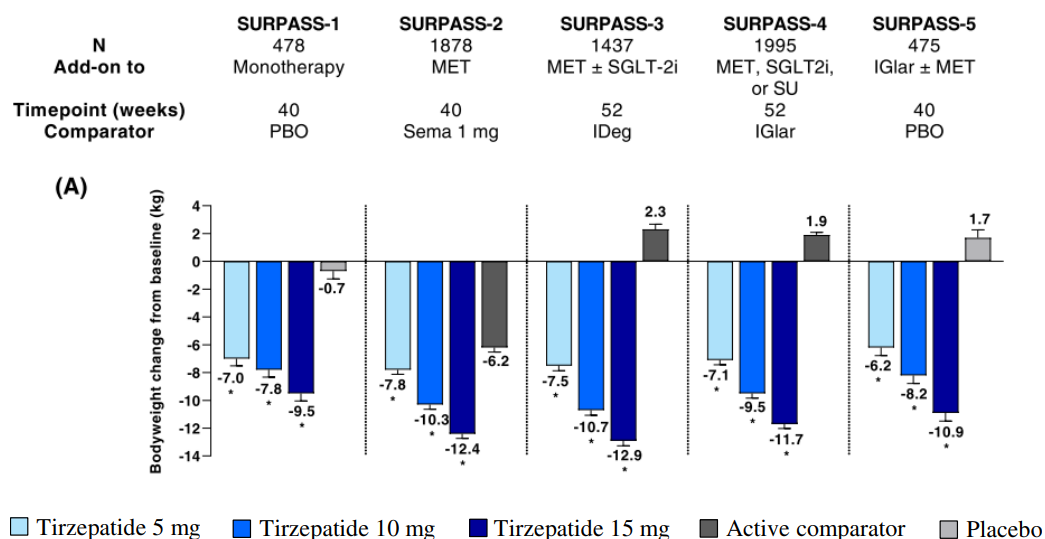


Figura 22 - Perda de peso com tirzepatida, placebo e comparador nos estudos SURPASS 1 a 5. Fonte: (66).

Para além disso, a tirzepatida esteve associada a uma redução significativa do peso corporal, tendo levado a uma perda de peso média entre 6,2 a 12,9 kg, a partir da baseline, nos 5 estudos. A perda de peso foi diretamente proporcional à dose de tirzepatida (**Figura 22**). Cerca de 88% dos doentes que tomaram tirzepatida 15 mg atingiram pelo menos 5% de perda de peso (66).

A redução do peso com tirzepatida foi acompanhada ainda de redução significativa na circunferência abdominal. Em relação às alterações de perfil lipídico, no SURPASS-4, a tirzepatida levou a redução dos triglicéridos, LDL, e colesterol total e aumentou o HDL. Em relação à segurança do fármaco, este foi bem tolerado, com um baixo risco de hipoglicémia. Algumas reações adversas incluem náuseas, vómitos, diarreia, obstipação e dor abdominal (66).

Num outro ensaio clínico de fase 3, que incluiu 2539 adultos com obesidade ou excesso de peso e pelo menos uma comorbilidade associada (excluindo a diabetes), verificou-se que o tratamento com tirzepatida durante 72 semanas, esteve associado a uma redução significativa de peso de 15,0% com uma dose de 5 mg, 19,5% com uma dose de 10 mg, 20,9% com uma dose de 15 mg contra 3,1% no grupo placebo. 85%, 89% e 91% dos doentes nos grupos de 5 mg, 10 mg e 15 mg tirzepatida, respetivamente, tiveram uma redução do peso corporal de pelo menos 5% após 72 semanas. Em relação aos fatores de risco cardiometabólicos, a tirzepatida levou a uma redução da pressão arterial sistólica e diastólica, triglicéridos, colesterol total, LDL e aumento do HDL (67).

Comparou-se a eficácia dos vários agonistas do GLP-1 em indivíduos com DMT2 tratados com anti-hiperglicémicos orais relativamente ao controlo glicémico e à redução do peso corporal estando os resultados resumidos na **Figura 23**. O semaglutido de administração subcutânea demonstra ser o medicamento mais eficaz no controlo glicémico (redução de HbA1c e glucose plasmática em jejum) e na redução do peso corporal (68).

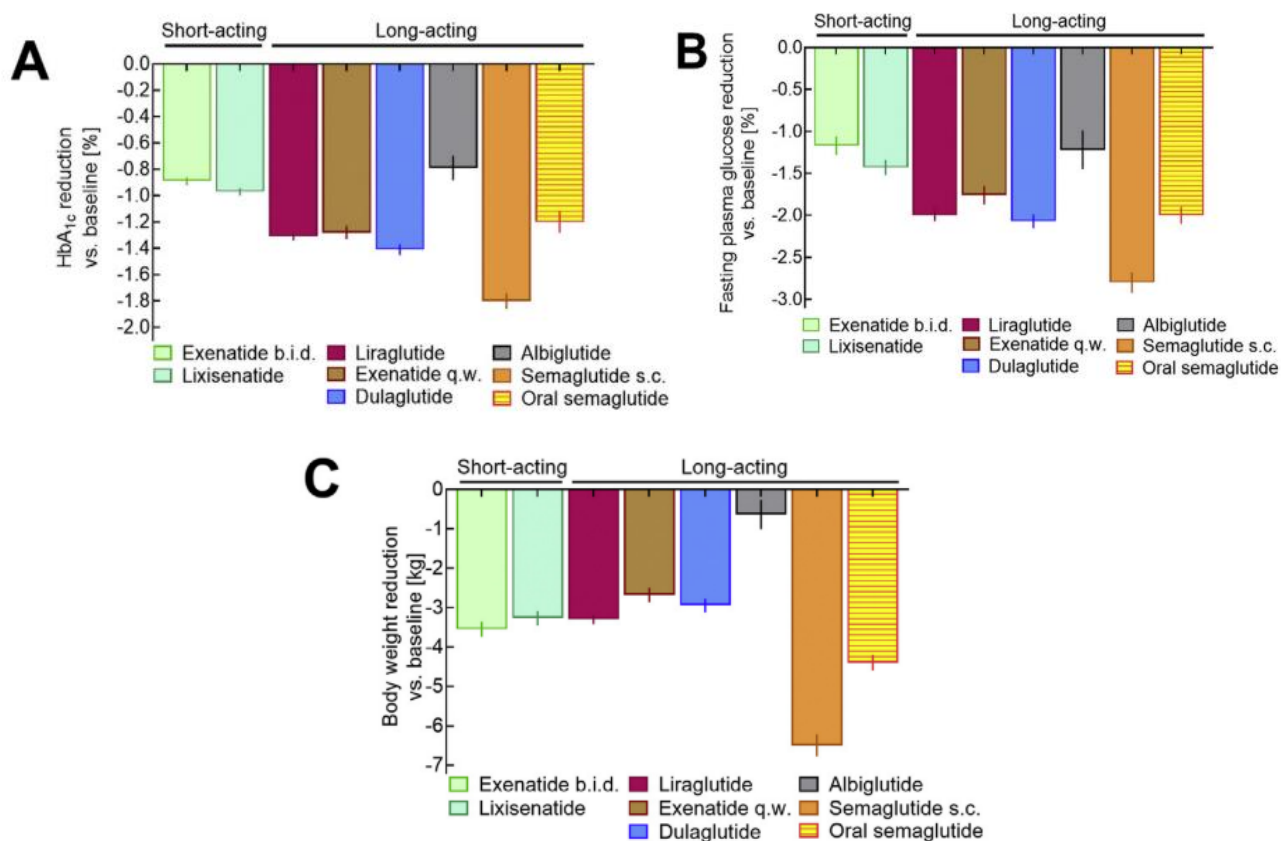


Figura 23 - A: Eficácia dos agonistas do recetor do GLP-1 no controlo da HbA_{1c}; **B:** Eficácia dos agonistas do recetor do GLP-1 no controlo da glucose plasmática em jejum.; **C:** Eficácia dos agonistas do recetor do GLP-1 no controlo do peso corporal. Fonte: (68).

Para além disso, os agonistas do recetor do GLP-1 demonstram efeitos protetores cardiovasculares em ensaios clínicos realizados em indivíduos com diabetes. Estes ensaios confirmaram que os GLP-1RA reduzem a incidência de eventos cardiovasculares e diminuem a mortalidade (50). Por exemplo, no ensaio LEADER, o liraglutido quando comparado com placebo, diminuiu a incidência de eventos cardiovasculares *major* (enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal) em 13%, morte por causa cardiovascular em 22% e morte por todas as causas em 15% nos doentes com DMT2 e DCV (69). No ensaio SUSTAIN-

6, em doentes com DMT2 e DCV, o semaglutido reduziu a taxa de acidente vascular cerebral não fatal em 39% e de enfarte do miocárdio não fatal em 26% (70).

Para concluir, apresento a **Tabela 3** que resume as características principais dos fármacos abordados nos capítulos 3 e 4.

Tabela 3 - Resumo dos benefícios e dos riscos dos fármacos anti-obesidade.

Fármaco	Perda de peso média	Perda de peso com placebo	Outros efeitos positivos	Efeitos adversos	Referência
Orlistato	-10,6 kg	-6,2 kg	Diminuição da PA, colesterol total e LDL, aumento do HDL	Esteatorreia, flatulência, incontinência fecal, aumento do número de dejeções	(24)
Fentermina/Topiramato 3,75/23	-5,25%	-1,24%	Melhoria no controlo glicémico, PA e perfil lipídico	Aumento da PA e frequência cardíaca Parestesias, tonturas, alteração do paladar, insónia, obstipação e boca seca. Risco de fendas orais	(29)
Fentermina/Topiramato 15/92	-12,20%	-1,24%			
Naltrexona/Bupropiona	-5%	-1,8%	Melhoria no controlo glicémico, PA e perfil lipídico	Náuseas, obstipação, vômitos e diarreia	(35)
Exenatido	-2,49 kg	+0,43 kg	Redução da PA e IMC	Náuseas, vômitos e diarreia	(60)
Liraglutido 3 mg	-8,4 kg	-2,8 kg	Melhoria no controlo glicémico, PA e perfil lipídico	Náuseas e diarreia	(51)
Dulaglutido 1,5mg	-1,10 kg	-0,8 kg (comparador)	Melhoria no controlo glicémico, PA e perfil lipídico	Náuseas, vômitos e diarreia	(61)

Semaglutido 2,4 mg	-15,3 kg	-2,6 kg	Melhoria no controlo glicémico, PA e perfil lipídico	Náuseas, vómitos, diarreia, obstipação	(52)
Tirzepatida 15 mg	-9,5 kg	-0,7 kg	Melhoria no controlo glicémico, PA e perfil lipídico	Náuseas, vómitos, diarreia, obstipação	(66)

5 Novos fármacos em estudo e/ou combinações

São inúmeros os estudos e ensaios clínicos que decorrem em torno de possíveis alvos terapêuticos no combate à obesidade. De seguida, são descritos alguns dos medicamentos atualmente a ser investigados.

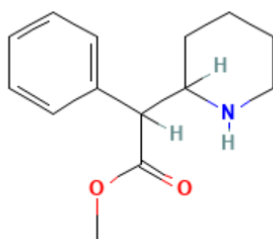


Figura 24 - Estrutura química do metilfenidato.

O metilfenidato é um fármaco estimulante do SNC aprovado pela FDA para o tratamento do défice de atenção e hiperatividade em crianças e adultos (**Figura 24**) (71). Este fármaco induz a redução do apetite e perda de peso por aumento do tónus simpático e bloqueio da recaptação de dopamina nos neurónios pré-sinápticos. Outros efeitos adversos incluem dor de cabeça, insónia, dor abdominal superior, taquicardia, aumento da PA e anorexia (72). Neste contexto, o metilfenidato pode ser uma opção favorável para os doentes com défice de atenção e hiperatividade e excesso de peso ou obesidade. Numa série de casos observacionais, foi avaliado o seu efeito no peso durante 1 ano em cinco crianças com obesidade resultante de mutações no gene do recetor da leptina (LEPR) ou do recetor da melanocortina 4 (MC4R). Como resultado destas condições genéticas, as crianças apresentam diminuição da sensação de saciedade e hiperfagia, o que se traduz numa obesidade grave e num risco elevado de desenvolver complicações. Verificou-se que após 1 ano do início da terapêutica, o fármaco induziu uma diminuição significativa do apetite e IMC neste grupo de doentes. Dois estudos reportaram reduções do peso corporal de 1,2 kg após 21 meses e de 1,6 kg após 48 meses de tratamento (73).

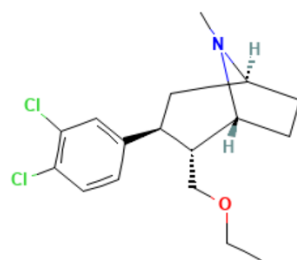


Figura 25 - Estrutura química da tesofensina.

A tesofensina é um inibidor triplo da recaptação das monoaminas de ação central com ação inibitória sobre a recaptação pré-sináptica de noradrenalina, serotonina e dopamina, e deste modo, suprime o apetite (**Figura 25**) (74). Foi realizado um estudo para avaliar os efeitos anorexigênicos e cardiovasculares da tesofensina em ratos. A administração de tesofensina durante 30 min produziu um efeito hipofágico dependente da dose, que se manteve entre 12 a 48 h após a administração. A redução da ingestão de alimentos foi acompanhada de uma redução do peso corporal com as doses mais elevadas (3,0-5,0 mg/kg) a produzirem uma alteração do peso corporal de 1,0 a 1,5% (equivalente a 8-11 g). O aumento da atividade simpática induzido pela tesofensina esteve associado ao aumento da PA e da frequência cardíaca observados. Uma vez que os resultados do estudo se referem aos efeitos agudos da tesofensina, são necessários estudos a longo prazo para avaliar a segurança do medicamento (75).

Novos agonistas do recetor do GLP-1 estão a ser testados em ensaios clínicos para a obesidade (74). Os agonistas do recetor do GLP-1 em monoterapia são eficazes na redução do peso corporal e da glucose, no entanto possuem efeitos adversos gastrointestinais que interferem na adesão do doente ao tratamento. Neste sentido estão atualmente a ser desenvolvidos agonistas duplos e triplos do recetor do GLP-1 e de outras hormonas intestinais, como o glucagon ou o GIP, os quais demonstram resultados promissores na redução do peso corporal e controlo glicémico de forma mais eficaz do que os agonistas do recetor do GLP-1 isoladamente. Por um lado, o glucagon é um bom alvo para a associação, uma vez que aumenta o gasto energético e a oxidação das gorduras, com possíveis efeitos benéficos na doença do fígado gordo (74). Por outro lado, de forma semelhante ao GLP-1, o GIP ativa o seu recetor nas células β pancreáticas e estimula a secreção de insulina, com consequente redução da glicémia. Tem, no entanto, como desvantagem promover a acumulação de gordura no tecido adiposo. Neste contexto, numerosos ensaios pré-clínicos e clínicos revelaram os benefícios sinérgicos

obtidos com agonistas duplos ou triplos dos recetores das hormonas intestinais na redução do peso corporal e na melhoria da glicémia (72)(76).

A oxitocina é uma hormona produzida no hipotálamo e secretada pela hipófise posterior. Regula o comportamento alimentar e o metabolismo. Transmite uma sensação de saciedade no cérebro, levando a uma redução da ingestão de alimentos e promove a lipólise e a oxidação das gorduras. Além disso, desempenha um papel na homeostasia da glucose, melhorando a sensibilidade à insulina. A oxitocina diminui o peso e a gordura corporal através da oxidação das gorduras e da lipólise. Um defeito nas vias de sinalização pode levar a um aumento de peso e consequente obesidade (77). Devido às suas propriedades anorexigénicas e efeitos metabólicos, será útil a sua aplicação na obesidade e na diabetes. Estão em curso ensaios clínicos para investigar os efeitos da sua administração a longo prazo em indivíduos obesos (72).

6 Conclusão

A obesidade, que se refere ao estado de acumulação excessiva de gordura corporal devido a um desequilíbrio entre o consumo e o gasto de energia, é um importante fator de risco para as doenças não transmissíveis, como a DM2, a hipertensão, a dislipidemia, as doenças cardiovasculares e alguns tipos de cancro. A sua prevalência tem aumentado drasticamente a nível mundial, em resposta ao aumento do consumo de alimentos processados e à redução da atividade física.

A obesidade resulta da desregulação do metabolismo energético. O hipotálamo, particularmente ao nível do núcleo arqueado tem um papel importante na regulação da ingestão de alimentos e homeostasia energética. No núcleo arqueado, os neurónios POMC/CART (inibidores do apetite) e os neurónios NPY/AgRP (estimuladores do apetite), são vias neuronais antagónicas no balanço energético. Hormonas como a leptina, a insulina, a secretina e a colecistoquinina atuam no cérebro para induzir saciedade. Por seu lado, a grelina é libertada pelo estômago e sensibiliza o cérebro para a ingestão de alimentos. Péptidos intestinais como o GLP-1 e o GIP desempenham um papel crítico na regulação energética, suprimindo o apetite e na homeostasia da glucose como potentes insulínótropicos.

A alteração dos hábitos comportamentais e alimentares (que inclui uma dieta de restrição calórica e prática de exercício físico) são elementos cruciais no sucesso terapêutico dos indivíduos com obesidade ou excesso de peso. Contudo, estas intervenções raramente resultam numa perda de peso a longo prazo, uma vez que após 2 anos do início da intervenção no estilo de vida, os indivíduos recuperam metade do peso perdido. Assim, a farmacoterapia é um importante adjuvante às modificações do estilo de vida para indução e manutenção da perda de peso, nos indivíduos com um IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 27 kg/m² e comorbilidades associadas ao peso, segundo as *guidelines* atuais.

Os fármacos são considerados eficazes pela FDA na terapêutica da obesidade, se induzirem uma perda de peso $\geq 5\%$ após 1 ano do início da terapêutica em conjunto com melhorias na pressão arterial, níveis lipídicos e glicémia. A terapêutica pode ser classificada em três classes de fármacos tendo em conta diferentes mecanismos de ação: os que reduzem a ingestão de alimentos, os que interferem com a absorção de gorduras e os que diminuem o apetite e diminuem a glicémia. Os primeiros atuam principalmente sobre os neurotransmissores do sistema nervoso central para reduzir o apetite. Desta classe fazem parte os medicamentos noradrenérgicos: fentermina e dietilpropiona. Estes fármacos levam a uma modesta redução de

peso e podem induzir um aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, palpitações, tremores devido à estimulação do sistema nervoso simpático. São fármacos pouco usados na prática clínica pois não se conhecem dados suficientes sobre a sua eficácia e segurança a longo prazo e podem causar dependência.

Quanto aos fármacos que interferem com a absorção de gorduras, estes reduzem a absorção de gorduras sem afetar o apetite. Induzem uma perda de peso modesta e levam a reduções significativas da circunferência abdominal, pressão arterial, colesterol total, LDL e melhorias na concentração de glucose no sangue. As desvantagens da terapêutica prendem-se com os efeitos secundários do foro gastrointestinal que dificultam a adesão à terapêutica.

Mais recentemente, os medicamentos utilizados para perder peso, pertencem à classe dos agonistas do recetor do GLP-1. Para além de atuarem nas vias do SNC com redução do apetite permitem um ótimo controlo glicémico (diminuição dos níveis de glicémia em jejum e HbA1c) graças ao seu efeito insulínico. Para além da sua utilização na diabetes, são clinicamente úteis no tratamento da obesidade pois levam a uma perda de peso significativa. As desvantagens da terapêutica prendem-se com os efeitos secundários como as náuseas, vômitos e diarreia e a necessidade de serem tomados regularmente através de uma injeção subcutânea para evitar a recuperação do peso perdido. Uma das estratégias para aumentar a adesão à terapêutica foi desenvolver as formulações de administração semanal. Estes fármacos são realmente importantes e a associação do GLP-1 com outros alvos terapêuticos como acontece com o caso da tirzepatida, permite ter uma ação sinérgica e assim alcançar uma perda de peso superior.

Concluindo, a eficácia no tratamento da obesidade dos fármacos abordados é modesta, com exceção dos GLP1-RA e, em particular, do semaglutido, que, em combinação com a modificação do estilo de vida, pode levar a uma redução de peso superior a 15 kg. Os efeitos secundários da terapêutica, a cronicidade da doença e a necessidade de tratamento regular podem fazer os doentes ter baixa adesão à terapêutica, por isso o papel do farmacêutico é tão importante no sentido de esclarecer o doente sobre a patologia e informar sobre a melhor prática na utilização do medicamento.

Referências Bibliográficas

1. World Obesity Day. World Obesity Day 2022 - Everyone Need to Act. Who. 2022 [cited 2023 Jan 11]. p. 13–4. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>
2. Portugal | World Obesity Federation Global Obesity Observatory. [cited 2023 Jan 11]. Available from: https://data.worldobesity.org/country/portugal-174/#data_prevalence
3. Obesity and overweight. WHO. 2021 [cited 2023 Jan 11]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Defining Adult Overweight & Obesity | Overweight & Obesity | CDC. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html>
5. WHO Regional office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022. 2022 [cited 2023 Jan 11]. 1–220 p. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
6. Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long term management of obesity. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):183–97.
7. Obesity, Race/Ethnicity, and COVID-19 | Overweight & Obesity | CDC. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/obesity-and-covid-19.html>
8. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 2021;10(1):14–30.
9. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology*. 2022;163(5):1198–225.
10. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: Pathways to obesity. *DMM Dis Model Mech*. 2017;10(6):679–89.
11. Gjermani E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof M, Bundalian L, Katzmann JL, et al. Obesity—an update on the basic pathophysiology and review of recent therapeutic advances. *Biomolecules*. 2021;11(10):1426.
12. Laurila S, Rebelos E, Honka MJ, Nuutila P. Pleiotropic Effects of Secretin: A Potential Drug Candidate in the Treatment of Obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:1–10.

13. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20:5–21.
14. Kim KK. Understanding the mechanism of action and clinical implications of anti-obesity drugs recently approved in Korea. *Korean J Fam Med.* 2019;40(2):63–71.
15. Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes Metab J.* 2020; 44(6): 802–818.
16. Kang JG, Park CY. Anti-obesity drugs: A review about their effects and safety. *Diabetes Metab J.* 2012; 36(1):13–25.
17. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: Past, current, and future therapies. *J Obes.* 2011; 2011: 1-18.
18. Sivanand. Centrally Acting Drugs for Obesity: Past, Present, and Future. Vol. 176, *Physiology & behavior.* 2019. 139–148.
19. ADIPEX-P ® (phentermine hydrochloride USP) for oral use
20. TENUATE® (diethylpropion hydrochloride USP) immediate-release 25 mg tablets
21. Qi X. Review of the Clinical Effect of Orlistat. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2018;301(1): 012063.
22. XENICAL (orlistat) Capsules for oral use.
23. Bansal AB, Khalili Y Al. Orlistat - StatPearls - NCBI Bookshelf. 2020 [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542202/>
24. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care.* 2004;27(1):155–61.
25. QSYMIA (phentermine and topiramate extended-release) capsules, for oral use.
26. TOPAMAX (topiramate) TABLETS for oral use.
27. Johnson D, Quick J. Topiramate And Phentermine - StatPearls - NCBI Bookshelf. StatPearls. 2021 [cited 2023 Feb 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482165/>
28. Tak YJ, Lee SY. Anti-obesity drugs: Long-term efficacy and safety: An updated review. *World J Mens Health.* 2020;38(2):208–21.
29. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: A randomized

- controlled trial (EQUIP). *Obesity*. 2012;20(2):330–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.330/nature06264>
30. Margulis A V., Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):405.e1-405.e7.
 31. Agency EM. Scientific conclusions and grounds for refusal presented by the European Medicines Agency:1–6.
 32. CONTRAVE (naltrexone HCl and bupropion HCl) Extended- Release Tablets.
 33. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*. 2014;84:1–11.
 34. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(10):990–1004.
 35. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4022–9.
 36. Boer GA, Holst JJ. Incretin hormones and type 2 diabetes—Mechanistic insights and therapeutic approaches. *Biology (Basel)*. 2020;9(12):1–20.
 37. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2021;236:137-147.e13.
 38. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Müller TD, et al. Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1–16.
 39. Monti G, Gomes Moreira D, Richner M, Mutsaers HAM, Ferreira N, Jan A. GLP-1-Receptor Agonists in Neurodegeneration: Neurovascular Unit in the Spotlight. *Cells*. 2022;11(13):1–29.

40. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, Senra A, Herranz D, Villarroya F, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014;63(10):3346–58.
41. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab* 2022;57:101351.
42. SAXENDA (liraglutide [rDNA origin] injection), solution for subcutaneous use.
43. WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use.
44. BYETTA® (exenatide) Injection.
45. VICTOZA® (liraglutide) injection, for subcutaneous use.
46. EMA. bydureon - Resumo das características do medicamento.
47. TRULICITY (dulaglutide) injection, for subcutaneous use.
48. OZEMPIC (semaglutide) injection, for subcutaneous use.
49. Nauck MA, Meier JJ. Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):R211–34.
50. Ma X, Liu Z, Ilyas I, Little PJ, Kamato D, Sahebka A, et al. Glp-1 receptor agonists (Glp-1ras): Cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci*. 2021;17(8):2050–68.
51. 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. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22.
52. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002.
53. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes, Obes Metab*. 2022;24(8):1553–64.
54. FDA approves treatment for weight management in patients with Bardet-Biedl Syndrome aged 6 or older | FDA. [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-weight-management-patients-bardet-biedl-syndrome-aged-6-or-older>

55. Imcivree | European Medicines Agency. [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imcivree>
56. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, Yuan G, Gordon G, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(11):2133–40.
57. Setmelanotide. [cited 2023 May 26]. Available from: <https://www.transformyou.com/setmelanotide>
58. Deng W, Qiu S, Yang G, Chen B. Exenatide once-weekly injection for the treatment of type 2 diabetes in Chinese patients: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1153–62.
59. Ji L, Onishi Y, Ahn CW, Agarwal P, Chou CW, Haber H, et al. Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2013;4(1):53–61.
60. Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, Crawley M, Mitten EK, Wilker E, et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(1):4–11.
61. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2159–67.
62. Tuttolomondo A, Cirrincione A, Casuccio A, Del Cuore A, Daidone M, Di Chiara T, et al. Efficacy of dulaglutide on vascular health indexes in subjects with type 2 diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):1–14.
63. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;314(7):687–99.
64. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971–84.
65. FDA Approves Novel, Dual-Targeted Treatment for Type 2 Diabetes | FDA. [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda->

approves-novel-dual-targeted-treatment-type-2-diabetes

66. 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.* 2023;25(1):3–17.
67. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–16.
68. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46(October 2020):101102.
69. Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Ph D, Zinman B, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2016;54(9):311-322.
70. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–44.
71. RITALIN-SR® (methylphenidate hydrochloride, USP) sustained-release tablets.
72. Angelidi AM, Belanger MJ, Kokkinos A, Koliaki CC, Mantzoros CS. Novel Noninvasive Approaches to the Treatment of Obesity: From Pharmacotherapy to Gene Therapy. Vol. 43, *Endocrine Reviews.* 2022. 507–557 p.
73. Brandt S, von Schnurbein J, Lennerz B, Kohlsdorf K, Vollbach H, Denzer C, et al. Methylphenidate in children with monogenic obesity due to LEPR or MC4R deficiency improves feeling of satiety and reduces BMI-SDS—A case series. *Pediatr Obes.* 2020;15(1):1–10.
74. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine.* 2023;58:101882.
75. Bentzen BH, Grunnet M, Hyveled-Nielsen L, Sundgreen C, Lassen JB, Hansen HH. Anti-hypertensive treatment preserves appetite suppression while preventing cardiovascular adverse effects of tesofensine in rats. *Obesity.* 2013;21(5):985–92.
76. Bergmann NC, Lund A, Gasbjerg LS, Meessen ECE, Andersen MM, Bergmann S, et al. Effects of combined GIP and GLP-1 infusion on energy intake, appetite and energy

expenditure in overweight/obese individuals: a randomised, crossover study. *Diabetologia*. 2019;62(4):665–75.

77. Hong SM, Ko JK, Moon JJ, Kim YR. Oxytocin: A potential therapeutic for obesity. *J Obes Metab Syndr*. 2021;30(2):115–23.