

ASSOCIAÇÃO DA BUPROPIONA E NALTREXONA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE

Bianca Ayumi Ogura¹, Nayandra Malta Mascarenhas¹, Lia Aguiar da Silva¹
Maria Clara Semprebom Rampazzo¹, Ellen Cristina Perek¹, Geórgia Fernandes de Almeida¹
Luciano Seraphim Gasques²

RESUMO

Introdução: A obesidade, um desafio global, muitas vezes demanda abordagens múltiplas, além da mudança de estilo de vida, como a farmacoterapia. A associação entre bupropiona (BUP) e naltrexona (NAL) destaca-se na perda de peso, explorando seus efeitos psiconeuroendócrinos. O objetivo desta revisão foi verificar o papel psiconeuroendócrino da associação entre BUP e NAL na perda de peso na obesidade. **Materiais e métodos:** O estudo utilizou bases de dados eletrônicas, abrangendo obras publicadas no período de 2008 a 2023, diretamente relacionadas ao uso de BUP e NAL no tratamento da obesidade. **Discussão e resultados:** A BUP, usada no tratamento da depressão pela inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina, ativa a POMC no hipotálamo, reduzindo o apetite. A NAL, usada na dependência de opiáceos como antagonista do MOP-R, em associação à BUP, efetivamente reduz a agradabilidade subjetiva de alimentos, especialmente os palatáveis, via interação com o sistema mesolímbico de recompensa. Estudos indicam a eficácia do BUP-NAL na redução do peso corporal. No entanto, devido à incerteza cardiovascular, essa combinação não é a primeira escolha para o controle de peso. **Conclusão:** Assim é possível concluir que a combinação BUP-NAL é eficaz para a perda de peso, quando associada ao tratamento conservador. Entretanto, a segurança cardiovascular e os efeitos colaterais merecem a atenção, sendo estes desafios à busca por abordagens mais personalizadas.

Palavras-chave: Dependência alimentar. Farmacoterapia. Metabolismo. Obesogênese.

E-mail dos autores:

b.ogura@edu.unipar.br

nayandra.m@edu.unipar.br

lia.silva@edu.unipar.br

maria.rampazzo@edu.unipar.br

ellen.perek@edu.unipar.br

georgia.a@edu.unipar.br

lsgasques@prof.unipar.br

ABSTRACT

Bupropion and naltrexone association on obesity treatment

Introduction: The obesity, a global challenge, many times demands multiple approaches, besides the change of the lifestyle, as the pharmacotherapy. The bupropion (BUP) and naltrexone (NAL) association stands out on weight loss, exploring its psychoneuroendocrine effects. The objective of this revision was to verify the psychoneuroendocrine role of the association of BUP and NAL on weight loss in obesity. **Materials and methods:** The study used electronic databases, covering works published in the period of 2008 to 2023, directly related with the use of BUP and NAL in the obesity treatment. **Discussion and results:** The BUP, used on depression treatment through inhibition of the dopamine and noradrenaline reuptake, activates the POMC in hypothalamus, reducing the appetite. The NAL, used on opiates addiction as MOP-R antagonist, associated with BUP, effectively reduces the subjective pleasantness of food, especially the palatable ones, through interaction with the mesolimbic reward system. Studies indicate the efficiency of BUP-NAL in the reduction of corporal weight. However, due to cardiovascular uncertainty, this combination isn't the first choice for weight control. **Conclusion:** So it's possible to conclude that the BUP-NAL combination is efficient for weight loss, when it's associated with the conservative treatment. However, the cardiovascular safety and the collateral effects deserves attention, as these challenges the search for more personalized approaches.

Key words: Food addiction. Pharmacotherapy. Metabolism. Obesogenesis.

1 - Medicina, Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama, Paraná, Brasil.

2 - Professor Titular do curso de Medicina, Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama, Paraná, Brasil.

INTRODUÇÃO

A obesidade alcançou dimensões epidêmicas nas últimas três décadas, sendo caracterizada pelo aumento da gordura corporal decorrente da hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo, produzindo efeitos deletérios à saúde (Leite e colaboradores, 2012).

A gênese da obesidade é multifatorial, isto é, o balanço energético sofre influência de fatores ambientais, comportamentais, psicológicos, fisiológicos e genéticos.

Dentre os fatores ambientais, estão a alimentação, atividade física, estresse, tabagismo e alcoolismo, sendo que esses fatores são capazes de modular a expressão de genes envolvidos ou ativar genes envolvidos na patogênese da obesidade e, por isso, estão envolvidos na epigenética.

No que se refere ao estilo de vida, a alimentação rica em açúcares e lipídios, repleta de ultraprocessados, aliada ao sedentarismo, são importantes condicionantes (Leite e colaboradores, 2012; Santos e Peixoto, 2021).

Em decorrência do estilo de vida moderno ocidental, os padrões de agravo nutricionais têm passado pela transição nutricional, ou seja, redução na prevalência das doenças atribuídas ao subdesenvolvimento e, contrariamente, ao aumento daquelas doenças vinculadas à modernidade, com a transição de um perfil epidemiológico de desnutrição para a de obesidade, tornando-se o distúrbio nutricional mais importante presente nos países desenvolvidos e em desenvolvimento atualmente (Wanderley; Ferreira, 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), caracteriza-se como obesa a pessoa com IMC maior ou igual a 30 kg/m² (BVS, 2023).

Assim, estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo são obesas, cerca de 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças (OPAS, 2022).

As comorbidades mais frequentemente associadas à obesidade são doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e câncer, além de diversas alterações metabólicas, dificuldade respiratória e no aparelho locomotor (Leite e colaboradores, 2012; Wanderley e Ferreira, 2010).

A comunidade médica recomenda mudanças no estilo de vida, incluindo uma dieta restritiva associada à atividade física como meio mais saudável de perder peso. No

entanto, a eficácia desta intervenção, em algumas situações, é muito baixa e acompanhada por uma alta taxa de recuperação de peso, sendo necessário outros métodos adjuvantes, como farmacoterapia e cirurgia bariátrica. A cirurgia bariátrica é um método invasivo eficaz, porém a indicação é apenas quando o IMC é ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² na presença de comorbidades relacionadas ao peso.

No que se refere à farmacoterapia, atualmente, diversos medicamentos estão em uso, associados ao tratamento convencional, sendo uma abordagem eficaz (Santos e Peixoto, 2021).

Estudos apontam a combinação da bupropiona (BUP) com a naltrexona (NAL) como potencial agente no tratamento da obesidade quando as dietas e atividade física não trazem resultados (Santos e colaboradores, 2014).

A BUP é um medicamento utilizado no tratamento da depressão, agindo como inibidor da recaptção de norepinefrina e dopamina e ativa a pró-opiomelanocortina (POMC), um neuropeptídeo que pode diminuir o apetite ao atingir as funções hipotalâmicas. A BUP é o hormônio estimulador dos melanócitos alfa, gerado pela clivagem enzimática do POMC que tem efeitos sobre a ingestão de alimentos, supostamente por agir no receptor de melanocortina-4. A BUP demonstrou clinicamente, ser eficiente na perda de peso em indivíduos obesos (Santos e colaboradores, 2014).

A NAL é um antagonista do receptor opióide aprovado primeiramente para tratar a dependência de opiáceos e, em seguida, do álcool. Consistente com o papel dos opióides nos aspectos recompensadores da alimentação, a NAL reduz a agradabilidade subjetiva, ou gosto, de certos alimentos (especialmente alimentos palatáveis), este efeito é independente da náusea, um efeito colateral comum. Estudos realizados com monoterapia de NAL como agente antiobesidade foram insatisfatórios, entretanto, a combinação com a BUP foi aprovada pela FDA (Foods and Drugs Association) e EMA (European Medicines Agency) para o tratamento da obesidade (Santos e colaboradores, 2014).

Em 2014, o FDA aprovou o NAL-BUP, que está sob exclusividade de patentes nos EUA até 2030 e é vendido como Contrave® (Bello, 2019). Todavia, em 2014, sendo

comercializada com o nome de Contrave® fabricado pela Orexigen, a associação entre BUP e NAL, foi aprovada depois de 3 fases de estudos clínicos que demonstraram sua segurança e eficácia, para o tratamento da obesidade (FDA, 2014).

A presente revisão visa verificar o papel psiconeuroendócrino da associação entre BUP e NAL quando empregados de forma associada na perda de peso na obesidade explorando o enfoque psiconeuroendócrino desses medicamentos e identificando lacunas no conhecimento, bem como controvérsias que necessitam ser abordadas, visando assim esclarecer o estado atual da pesquisa, avaliar o potencial clínico desses compostos e, ao mesmo tempo, identificar áreas em que as investigações futuras podem fornecer respostas claras e percepções valiosas para o tratamento da obesidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

A seleção de artigos para esta revisão narrativa se deu por meio uma busca abrangente nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO, Google Acadêmico e UpToDate. Utilizamos uma estratégia de busca que combinava os descritores MeSH específicos, que incluíam “Bupropion”, “Naltrexone”, “Disordered eating” e “Obesity”. Esses descritores foram escolhidos com o objetivo de abranger de forma completa o tema da nossa revisão.

Foram consideradas para análise as obras publicadas em inglês ou português, com um limite de tempo abrangendo os últimos quinze anos, ou seja, de 2008 a 2023, a fim de abranger a literatura mais recente sobre o assunto. A seleção das publicações incluiu aquelas que continham pelo menos um dos descritores pesquisados no título ou resumo do trabalho. Foram excluídos estudos que não estavam disponíveis na íntegra, e estudos que não estavam diretamente relacionados ao uso de BUP e NAL no tratamento da obesidade.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada usando critérios específicos adaptados para revisões narrativas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos de Ação

A bupropiona é um inibidor não seletivo do transportador de dopamina (DA) e de noradrenalina (NA).

Dessa forma, ocorre um aumento significativo na concentração da DA e da NA no núcleo arqueado do hipotálamo, desencadeando a ativação dos neurônios que produzem a pró-opiomelanocortina (POMC) (Albuquerque, 2020).

A POMC é uma molécula que sofre múltiplas clivagens, resultando na formação de substâncias bioativas, incluindo o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), os hormônios estimuladores de melanócitos (alfa-MSH, beta-MSH, e gama-MSH), e a beta-lipotrofina, que eventualmente gera a beta-endorfina (Silva, 2018).

O alfa-MSH é considerado um agente anorexigênico, ou seja, estimula a saciedade, diminuindo a ingestão de alimentos, ao mesmo tempo em que estimula o gasto de energia. Atua por meio da estimulação do receptor de melanocortina-4 (MC4R), presente na membrana das células do hipotálamo, desempenhando um papel fundamental na regulação do peso e distúrbios alimentares. O MC4R participa das vias de saciedade e antagoniza com os sinais orexigenicos que estimulam o apetite e a ingestão de alimentos e inibem a ação dos anorexígenos (Fernandes, 2019; Albuquerque, 2020).

Um dos produtos da POMC, a beta-endorfina, é um opióide endógeno, reduz a atividade da POMC ao se ligar ao MOP-R (receptor peptídeo opióide mu). Quando há um excesso de beta-endorfina, isso pode resultar em um aumento no consumo de alimentos, especialmente de alimentos altamente palatáveis (Lee e Fujioka, 2009).

Por outro lado, a naltrexona é um antagonista opióide que bloqueia o MOP-R, que interrompe, portanto, o feedback negativo da beta-endorfina nas células POMC. Ou seja, a associação da NAL potencializa o efeito anorexigênico da BUP, além de reduzir as propriedades prazerosas associadas à ingestão de alimentos, por meio da sua interação com o sistema mesolímbico de recompensa. Esse mecanismo conjunto pode ser benéfico no tratamento de distúrbios alimentares e no controle de peso (Greenway e colaboradores, 2009; Pedwal, 2009).

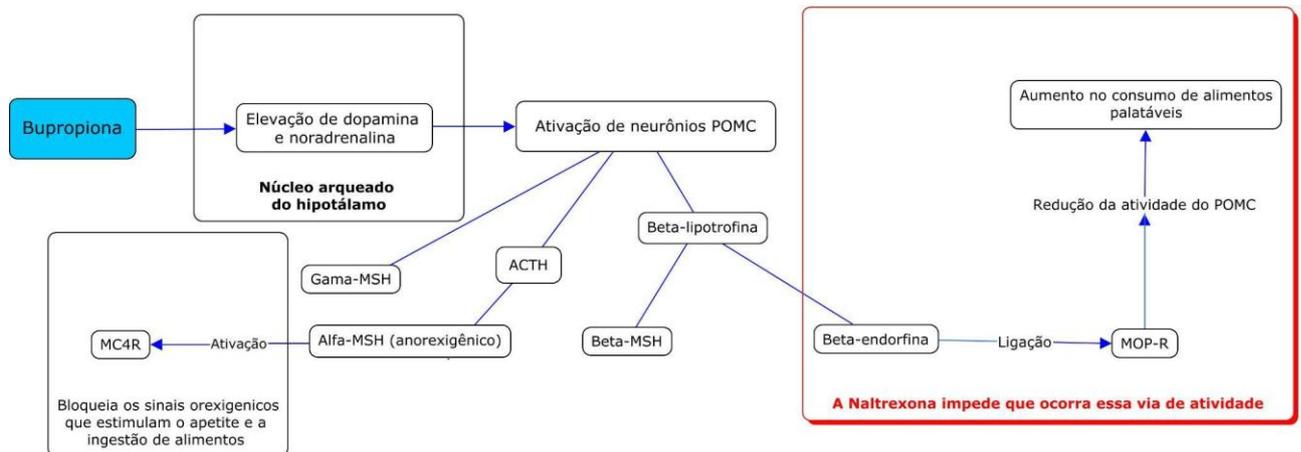


Figura 1 - Representação esquemática do mecanismo de ação da bupropiona e da naltrexona.

Impacto na Regulação do Peso

Em um estudo de fase 2 empregou o método duplo-cego e aleatorização para comparar três distintas doses de naltrexona de liberação imediata (NB 16mg, NB32mg e NB48 mg) em combinação com BUP de 400 mg de liberação sustentada, frente a um grupo de controle que incluía placebo, BUP isolada e naltrexona de 48 mg de liberação imediata utilizada como monoterapia.

Após o período de 24 semanas, a perda de peso variou em média 4,3 e 5,4% nos grupos NB16, NB32 e NB48, em comparação a 0,8% para o grupo que recebeu placebo, 1,2% para o grupo da naltrexona em monoterapia e 2,7% para o grupo da BUP isolada (Pedwal, 2009).

É importante notar que houve uma taxa significativa de abandono do tratamento, principalmente pelo grupo NB48, devido aos efeitos colaterais. Porém, após 48 semanas, o grupo NB32 apresentou uma taxa de sucesso superior, com uma média de perda de peso de 6,6% em relação ao peso inicial (Greenway e colaboradores, 2009a).

Em outro estudo, os pacientes foram randomizados para receber NB16, NB32 ou placebo. Após 56 semanas observou uma perda de peso de 3,7% e 4,8% nos grupos NB16 e NB32, respectivamente. Já no estudo COR-II, foi administrado NB32 e verificou uma perda de peso de 5,2% em relação ao placebo (Greenway e colaboradores, 2010).

A combinação BUP/NAL também mostrou redução da ingestão de alimentos quando injetada diretamente na área tegmental ventral do circuito mesolímbico em

camundongos. No entanto, essa perda de peso apenas associou-se quando houve uma diminuição da ingestão calórica e aumento de atividade física (Grilo e colaboradores, 2021).

Aspectos Psicológicos

Pacientes com condições mentais, como depressão, exibem altas taxas de obesidade, evidenciando uma inter-relação significativa (Pratt e Brody, 2014).

O risco de Transtorno Depressivo Maior (TDM) é 55% maior em indivíduos obesos, e a ocorrência de TDM pode impactar adversamente os resultados da obesidade (Luppino e colaboradores, 2010; Woo e colaboradores, 2016; Jantaratnotai e colaboradores, 2017).

Além disso, a obesidade desencadeia inflamação, afetando citocinas e desregulando o eixo HPA, contribuindo para hiperinsulinemia e resistência à leptina. O ciclo patofisiológico inclui desregulação adicional pela depressão, exacerbando distúrbios metabólicos e aumentando o risco de obesidade (Jantaratnotai e colaboradores, 2017).

A preocupação se estende aos pacientes com obesidade que precisam de medicação psicotrópica, já que muitos antidepressivos são associados ao aumento de peso (Gafoor e colaboradores, 2018).

Diretrizes internacionais destacam abordagens abrangentes, incluindo mudanças no estilo de vida, modificação comportamental, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e farmacoterapia, para tratar a obesidade como doença multifatorial (Moyer, 2012; Brauer e colaboradores, 2015; Schutz e colaboradores,

2019). O transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) é reconhecido como mediador na relação entre obesidade e depressão (Guerdjikova e colaboradores, 2017).

A BUP-NAL de liberação prolongada emerge como um tratamento eficaz para obesidade, reduzindo sintomas depressivos e peso corporal, especialmente em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) (Guerdjikova e colaboradores, 2017).

No entanto, há limitações nas análises específicas em pacientes com sobrepeso, obesidade e doenças psiquiátricas, sendo excluídos em ensaios clínicos do NB aqueles que selecionam medicamentos para transtorno psiquiátrico.

Observou-se menor incidência de depressão entre pacientes tratados com BUP-NAL em comparação com placebo, especialmente em pacientes sem depressão clínica no início do estudo (Hollander e colaboradores, 2013).

Em estudo piloto de 24 semanas, a BUP-NAL associou-se à redução significativa da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) e melhoria nos sintomas depressivos e perda de peso em pacientes com TDM e IMC ≥ 27 e ≤ 43 kg/ m² (McElroy e colaboradores, 2013).

A BUP-NAL pode ser uma opção atrativa para controle de peso em pessoas com depressão, mas estudos prospectivos sobre o uso simultâneo de BUP-NAL e antidepressivos são escassos até o momento (McIntyre e colaboradores, 2021).

Essas observações fundamentam a avaliação da segurança e eficácia do NB em conjunto com antidepressivos em pacientes com sobrepeso ou obesidade, destacando a

necessidade de investigar o potencial da combinação em promover a perda de peso em pacientes em uso de antidepressivos, inclusive aqueles associados ao ganho de peso (McIntyre e colaboradores, 2021).

Neurobiologia da Dependência Alimentar

A ingestão alimentar excessiva desempenha um papel fundamental na obesidade, e isso se deve, em parte, à sensação de prazer associada à ingestão de alimentos altamente palatáveis (Davis, 2009).

Alimentos ricos em açúcar e gordura, que são particularmente saborosos, e possuem a capacidade de ativar circuitos de recompensa no Sistema Nervoso Central.

O sistema de recompensa cerebral serve como a base neural para fenômenos relacionados à dependência, tanto no caso de drogas como no caso de alimentos. Isso significa que as drogas de abuso atuam nos mesmos mecanismos neurais que regulam a motivação para buscar e consumir alimentos (Karatsoreos e colaboradores, 2013).

O chamado "sistema de recompensa" é composto por neurônios dopaminérgicos que se originam na área tegmental ventral do mesencéfalo, percorrem o feixe prosencefálico medial e alcançam os núcleos septais e o núcleo accumbens.

Estes, por sua vez, emitem projeções em direção ao córtex pré-frontal orbitofrontal. Adicionalmente, observam-se conexões diretas da área Tegmental Ventral para a região Pré-frontal, juntamente com projeções de retroalimentação que estabelecem uma interação recíproca entre essa área e a tegmental ventral (Von Deneen e colaboradores, 2011).

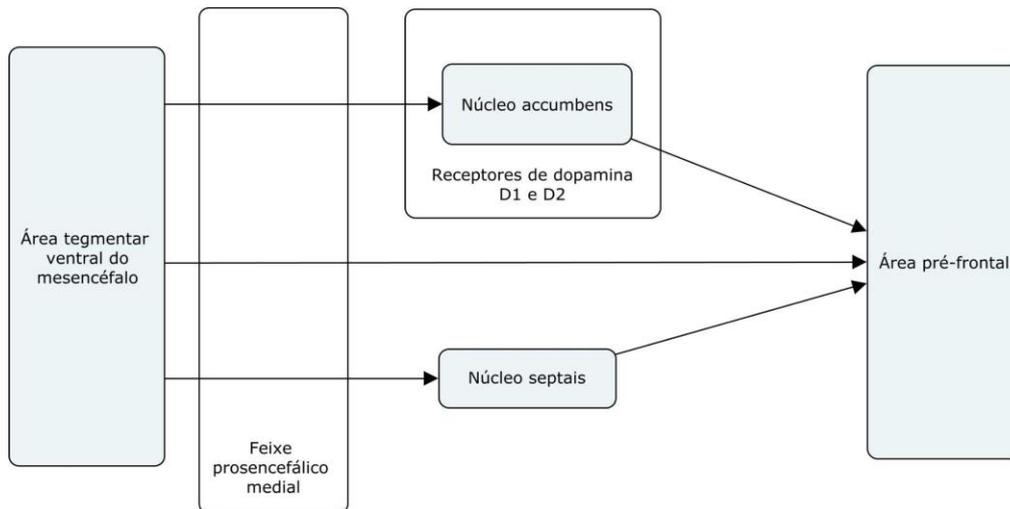


Figura 2 - Representação esquemática do sistema de recompensa.

O desequilíbrio na regulação dessas vias pode levar a um padrão de ingestão compulsiva de alimentos, semelhante ao fenótipo de dependência. Ou seja, comportamentos considerados prazerosos desencadeiam uma liberação de dopamina na região mesolímbica, provocando uma estimulação exagerada dos neurônios, o que resulta numa gradual diminuição da sensibilidade dos receptores ocasionada pela redução de sua expressão. Com isso, doses cada vez maiores são necessárias para obter o mesmo prazer (Kaufman, 2021).

Os receptores de dopamina D1 e D2 são encontrados no Núcleo Accumbens, Corpo Estriado, Hipotálamo e Córtex Cerebral. A DA sinaliza através de seus receptores D1 e D2 no estriado, a necessidade de alimentação e outros comportamentos alimentares. D1 está ligada ao consumo de alimentos, e D2 à sensação de saciedade (Santos e colaboradores, 2014).

Pesquisas recentes têm destacado semelhanças neurais e comportamentais entre a dependência e a obesidade. Por exemplo, alterações no sistema dopaminérgico mesolímbico estão associadas tanto à dependência quanto à obesidade. Indivíduos com dependência de substâncias e aqueles com obesidade severa (IMC > 40 kg/m²) apresentam reduções significativas nos receptores D2R DA no estriado em comparação com controles saudáveis de peso normal e sem dependências (Ribeiro e colaboradores, 2015).

Além disso, a baixa disponibilidade de D2R DA em pessoas dependentes de

substâncias e em obesos mórbidos está relacionada a um hipometabolismo em áreas cerebrais como o córtex orbitofrontal, o giro cingulado e o córtex pré-frontal dorsolateral.

Essas áreas desempenham um papel crucial no controle inibitório e no processamento emocional, contribuindo para a perda de controle durante o consumo de drogas ou alimentos e a falta de autorregulação emocional (Ribeiro e colaboradores, 2015; Davis e colaboradores, 2009).

Hormônios e Metabolismo

O sistema homeostático corresponde a regulação do equilíbrio energético por meio de uma complexa interação entre reguladores hormonais periféricos, como a leptina, grelina e insulina, por exemplo, e neuropeptídeos anorexígenos.

Esse sistema atua, principalmente, no Núcleo Arqueado (ARC), estimulando ou inibindo o apetite, de forma a manter um balanço energético adequado e assegurando que a quantidade consumida em uma única refeição não exceda o que o corpo pode suportar com segurança (Maior, 2012).

A leptina é sintetizada no tecido adiposo branco enquanto a insulina é produzida pelas células beta do pâncreas e sua secreção tônica depende do componente basal e estimulatório proporcional à adiposidade (Sande-Lee, 2012).

Dessa forma, os obesos possuem uma maior quantidade sérica de leptina e insulina uma vez que possuem acúmulo de gordura visceral, contudo apresentam resistência a sua

ação. Evidências demonstram que a Resistência à Insulina (RI) e a Hiperglicemia afetam negativamente a plasticidade sináptica hipocampal aumentando a suscetibilidade ao estresse e à depressão (Landeiro, Quarantini, 2010).

Após o consumo de alimentos, a leptina e insulina tornam-se circulantes na corrente sanguínea e penetram na barreira hematoencefálica, atingindo os receptores do hipotálamo, como neurônios anorexígenos, POMC/CART (Dubern, 2015).

O controle hipotalâmico em seus mais diversos núcleos - arqueado, paraventricular, dorsomedial, ventromedial e lateral - além das projeções para o tronco cerebral e área cortical, estão diretamente relacionado com os sinais periféricos que atuam em vias de recompensa modulando a ingesta alimentar (Simpson e colaboradores, 2009).

Os neurônios POMC, são ativados pela leptina e insulina e por sua vez ativam o receptor MC4R resultando no sinal da saciedade. Mutações na via supracitada podem ocasionar obesidade grave e precoce (Dubern, 2015; Gasques e colaboradores, 2022).

Nesse sentido, a bupropiona e naltrexona atuam modulando o equilíbrio dessas vias, uma vez que a BUP participa da cascata de sinalização que ativam os neurônios da POMC e a NAL impede o feedback negativo nessas células tornando o tratamento mais efetivo (Albuquerque, 2020; Greenway e colaboradores, 2009).

Perfil de Segurança e Tolerabilidade

A combinação de BUP e NAL é uma opção terapêutica que, geralmente, não é a primeira escolha no tratamento do controle de peso. A principal razão para essa abordagem é a incerteza que cerca a segurança cardiovascular (Grilo e colaboradores, 2021; Niessen e colaboradores, 2016).

A BUP-NAL poderia ser uma opção razoável para indivíduos que enfrentam o desafio de combater o tabagismo, a obesidade e buscam tratamento farmacológico para ambos os problemas. Além disso, essa combinação pode ser benéfica para pessoas com consumo calórico excessivo de álcool, uma vez que a naltrexona é indicada para o tratamento do transtorno de uso de álcool (Perreault, 2023).

No entanto, é fundamental evitar a prescrição de BUP-NAL em pacientes em risco

de abstinência alcoólica e convulsões, devido ao potencial da BUP de reduzir o limiar de convulsão (Contrave, 2021).

Náuseas, cefaléia e constipação são efeitos adversos mais comuns associados à BUP-NAL, ocorrendo com mais frequência do que no grupo placebo. Outros efeitos adversos incluem insônia, vômitos, tontura e xerostomia (Contrave, 2021).

Dado o potencial da combinação para aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca, a FDA está realizando estudos pós-comercialização para avaliar os desfechos cardiovasculares (Perreault, 2023).

A pressão arterial dos pacientes que utilizaram a combinação permaneceu inalterada após 56 semanas, com uma leve queda de 2 mmHg no grupo placebo e um aumento desprezível da frequência cardíaca de 1 bpm nos pacientes sob tratamento. Relatou-se três eventos adversos considerados graves e possivelmente relacionados ao uso da droga: convulsões, parestesias e palpitações acompanhadas de dispnéia e ansiedade (Grilo e colaboradores, 2021).

A segurança cardiovascular da BUP-NAL ainda não foi estabelecida, e estudos foram encerrados precocemente devido à divulgação de dados confidenciais sobre eficácia e resultados provisórios. Isso levanta questões sobre a segurança cardiovascular dessa combinação, que permanece desconhecida (Sharfstein e colaboradores, 2016).

Além disso, a BUP contida no medicamento exige um aviso da FDA sobre o risco de comportamento suicida em adultos jovens durante o tratamento inicial de transtornos psiquiátricos (Pi-sunyer e colaboradores, 2019).

A dosagem da BUP-NAL deve ser ajustada conforme a gravidade do comprometimento renal ou hepático. Existem várias contraindicações importantes, incluindo gravidez, hipertensão não controlada, transtorno convulsivo, transtorno alimentar, uso de outros produtos contendo BUP, uso crônico de opioides, disfunção hepática grave e uso dentro de 14 dias após tomar inibidores da monoamina oxidase (Contrave, 2021; Perreault, 2023).

A combinação de BUP e NAL oferece uma abordagem terapêutica para o controle de peso, mas sua utilização deve ser cuidadosamente ponderada em relação aos riscos cardiovasculares e às contraindicações.

Novos estudos e avaliações contínuas são necessários para esclarecer questões relacionadas à segurança cardiovascular e ao perfil de eficácia desse tratamento.

Desafios Clínicos e Perspectivas Futuras

A crescente prevalência da obesidade como um desafio global de saúde pública impulsionou a busca por tratamentos eficazes. A combinação de BUP-NAL emergiu como uma opção promissora, apresentando efeitos psiconeuroendócrinos que vão além da simples modulação do peso corporal.

No entanto, a implementação clínica dessa terapia enfrenta desafios significativos, destacando a importância de uma análise aprofundada dos obstáculos e das perspectivas futuras (Chakhtoura e colaboradores, 2023).

A seleção apropriada de pacientes é um ponto crítico na eficácia do tratamento com BUP-NAL. A variabilidade na resposta individual, considerando fatores genéticos e biológicos, desafia a definição de critérios precisos para a identificação dos candidatos ideais.

Além disso, a abordagem multidisciplinar é imperativa, dado o caráter complexo da obesidade, exigindo a colaboração entre profissionais de diversas áreas, desde endocrinologistas até psicólogos (Barrea e colaboradores, 2020).

A personalização do tratamento, baseada em biomarcadores identificados por meio de pesquisas em andamento, pode ser a chave para otimizar a seleção de pacientes.

A integração de tecnologias, como o monitoramento remoto e a inteligência artificial, também pode facilitar a coordenação entre especialistas e melhorar a eficácia do tratamento. Investir na capacitação profissional é uma estratégia complementar, garantindo que os profissionais estejam equipados para enfrentar os desafios clínicos emergentes (Stefanakis e colaboradores, 2023).

O avanço na compreensão dos mecanismos psiconeuroendócrinos subjacentes ao tratamento com BUP-NAL está sendo impulsionado por pesquisas focadas na identificação de biomarcadores preditivos.

Esses estudos visam aprimorar a capacidade de selecionar pacientes com maior probabilidade de responder positivamente ao tratamento, contribuindo para uma abordagem mais personalizada (Salari e colaboradores, 2023).

As perspectivas futuras para o tratamento da obesidade com BUP-NAL estão intrinsecamente ligadas aos avanços em terapias de precisão.

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas adaptadas à variabilidade genética dos pacientes promete não apenas melhorar a eficácia, mas também minimizar potenciais efeitos adversos.

Além disso, a colaboração internacional e a promoção de estudos multicêntricos são fundamentais para acelerar a validação clínica e a implementação dessas inovações (Stefanakis e colaboradores, 2023).

CONCLUSÃO

É possível concluir a efetividade do papel psiconeuroendócrino da combinação de bupropiona (BUP) e naltrexona (NAL) no tratamento da obesidade, destacando a complexidade multifatorial da condição. A BUP regula o apetite via sistema de melanocortinas, enquanto a NAL reduz a agradabilidade de certos alimentos.

A combinação mostrou eficácia na perda de peso, especialmente associada à mudanças no estilo de vida, mas desafios como segurança cardiovascular e efeitos colaterais requerem atenção.

Aspectos psicológicos foram considerados, com a combinação mostrando promessa na redução de sintomas depressivos.

Este trabalho também explorou a neurobiologia da dependência alimentar e destacou a importância de abordagens específicas e multidisciplinares. A resistência hormonal em obesos evidencia a complexidade do sistema homeostático.

A personalização do tratamento, com biomarcadores e tecnologias inovadoras, é vista como promissora.

A combinação BUP-NAL é relevante, mas desafia a busca por abordagens mais personalizadas e eficazes, equilibrando benefícios e riscos, e avançando em direção a terapias de precisão, colaboração internacional e estudos multicêntricos para otimizar o tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS

1-Albuquerque, M.P. Efeitos do tratamento com a associação naltrexona/bupropiona em rins de ratos obesos: uma análise histopatológica, morfométrica e estereológica. Dissertação de

Mestrado em Patologia. Universidade Federal de Pernambuco. Recife. 2020.

2-Barrea, L.; Pugliese, G.; Muscogiuri, G.; Laudisio, D.; Colao, A. Savastano, S. New-generation anti-obesity drugs: naltrexone/bupropion and liraglutide. An update for endocrinologists and nutritionists. *Minerva endocrinológica*. Vol. 45. Num. 2. 2020. p. 127-137.

3-Bello, N.T. Update on drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity, *Expert Opin on Drug Safety*. Vol. 18. Num. 7. 2019. p. 549-552.

4-BVS. Biblioteca Virtual em Saúde. "Todos precisam agir": 04/3 - Dia Mundial da Obesidade. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/todos-precisam-agir-04-3-dia-mundial-da-obesidade/>. Acesso em: 15/11/2023.

5-Brauer, P.; Gorber, S.C.; Shaw, E.; Singh, H.; Bell, N.; Shane, A.R.E.; Jaramillo, A.; Tonelli, M.; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioral and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care. *Cmaj*. Vol. 187. Num. 3. 2015. p. 184-195.

6-Chakhtoura, M.; Haber, R.; Ghezzawi, M.; Rhayem, C.; Tcheroyan, R.; Mantzorosc, C.S. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *e Clinical Medicine*. Num. 58: 2023. p. 101882.

7-Contrave (cloridrato de naltrexona + cloridrato de bupropiona). Alexandre Canellas de Souza. Rio de Janeiro: Merck S.A., 2021. Bula do medicamento.

8-Davis, C.J.C. Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. *Appetite*. Vol. 53. Num. 1. 2009. p. 1-8.

9-Davis, C.A.; Levitan, R.D.; Reid, C.; Carter, J.C.; Kaplan, A.S.; Patte, K.A. King, N.; Curtis, C.; Kennedy, J.L. Dopamine for "wanting" and opioids for "liking": a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity*. Vol. 17. Num. 6. 2009. p. 1220-1225.

10-Dubern, B. Mutações MC4R e MC3R. The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. 2015.

11-Fernandes, R.C. Efeitos do tratamento com a associação naltrexona/bupropiona em fígados de ratos obesos: aspectos histomorfométricos. Dissertação de Mestrado em Patologia. Universidade Federal de Pernambuco. Recife. 2019.

12-FDA. Food and Drug Administration. FDA approves weight-management drug Contrave. 2014. Disponível em: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112222826/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm413896.htm>. Acesso em: 15/11/2023.

13-Gafoor, R.; Booth, H.P.; Gulliford, M.C. Antidepressant utilization and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population-based cohort study. *BMJ*. Vol. 361. 2018.

14-Gasques, L.S.; Abrão, R.M.; Diegues, M.E. M.; Gonçalves, T.S.A. Obesidade genética não sindrômica: histórico, fisiopatologia e principais genes. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, Umuarama*. Vol. 26. Num. 2. 2022. p. 159-174.

15-Greenway, F.L.; Dunayevich, E.; Tollefson, G.; Erickson, J.; Guttadauria, M.; Fujioka, K.; Cowley, M.A. NB-201 Study Group. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Vol. 94. Num. 12. 2009a. p. 4898-4906.

16-Greenway, F.L.; Fujioka, K.; Plodkowski, R.A.; Mudaliar, S.; Guttadauria, M.; Erickson, J.; Kim, D.D.; Dunayevich, E. COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. Vol. 376. Num. 9741. 2010. p. 595-605. doi:10.1016/S0140-6736(10)60888-4

17-Greenway, F.L.; Whitehouse, M.J.; Guttadauria, M.; Anderson, J.W.; Atkinson, R.L.; Fujioka, K.; Gadde, K.M.; Gupta, A.K.; O'neil, P.; Schumacher, D.; Smith, D.; Dunayevich, E.; Tollefson, G.; Weber, E.; Cowley, M.A. Rational design of a combination

medication for the treatment of obesity. *Obesity* (Silver Spring). Vol. 17. Num. 1. 2009b. p. 30-39. doi:10.1038/oby.2008.461

18-Grilo, C.M.; Lydecker, J.A.; Morgan, P.T.; Gueorguieva, R. Naltrexone + Bupropion Combination for the Treatment of Binge-eating Disorder with Obesity: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Clinical Therapeutics*. Vol. 43. Num. 1. 2021. p. 112-122.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2020.10.010

19-Guerdjikova, A.I.; Mori, N.; Casuto, L.; McElroy, S.L.; Binge Eating Disorder. *Psychiatric Clinical of North America*. Vol. 40. Num. 2. 2017. p. 255-266. doi:10.1016/j.psc.2017.01.003

20-Hollander, P.; Gupta, A.K.; Plodkowski, R.; Greenway, F.; Bays, H.; Burns, Colleen, B.; Klassen, P.; Fujioka, K.; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. Vol. 36. Num. 12. 2013. p. 4022-4029.

21-Jantaratnotai, N.; Mosikanon, K.; Lee, Y.; McIntyre, R.S. The interface of depression and obesity. *Obesity research & clinical practice*. Vol. 11. Num. 1. 2017. p. 1-10. doi:10.1016/j.orcp.2016.07.003

22-Karatsoreos, I.N.; Thaler, J.P.; Borgland, S.L.; Champagne, F.A.; Hurd, Y.L.; Hill, M.N. Food for thought: hormonal, experiential, and neural influences on feeding and obesity. *Journal of Neuroscience*. Vol. 33. Num. 45. 2013. p. 17610-6.

23-Landeiro, F.M.; Quarantini, L.C. Obesidade: Controle Neural e Hormonal do Comportamento Alimentar. *Revista De Ciências Médicas e Biológicas*. Vol. 10. Num. 3. 2010. p. 236-245.

24-Lee, M.W.; Fujioka, K. Naltrexone for the treatment of obesity: review and update. *Expert Opin Pharmacother*. Vol. 10. Num. 11. 2009. p. 1841-1845.

25-Leite, L.D.; Rocha, E.D.M.; Neto, J.B. Obesidade: uma doença inflamatória. *Revista Ciência & Saúde*. Vol. 2. Num. 2. 2009. p. 85-95.

26-Luppino, F.S.; Wit, L.M.; Bouvy, P.F.; Stijnen, T.; Cuijpers, P.; Penninx, B.W.J.H.; Zitman, F.G. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*. Vol. 67. Num. 3. 2010. p. 220-229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2

27-Maior, A.S. Regulação hormonal da ingestão alimentar: um breve relato. *Medicina*. Vol. 45. Num. 3. 2012. p. 303-309.

28-McElroy, S.L.; Guerdjikova, A.I.; Kim, D.D.; Burns, C.; HarrisCollazo, R.; Landbloom, R.; Dunayevich, E.; Naltrexone/Bupropion combination therapy in overweight or obese patients with major depressive disorder: results of a pilot study. *The primary care companion for CNS disorders*. Vol. 15. Num. 3. 2013. p. 25594. doi: 10.4088/PCC.12m01494

29-McIntyre, R.S.; Paron, E.; Burrows, M.; Blavignac, J.; Gould, E.; Camacho, F.; Barakat, M. Psychiatric Safety and Weight Loss Efficacy of Naltrexone/bupropion as Add-on to Antidepressant Therapy in Patients with Obesity or Overweight. *Journal of Affective Disorders*. Vol. 289. 2021. p. 167-176. doi:10.1016/j.jad.2021.04.017

30-Moyer, V.A.; US Preventive Services Task Force. Screening for and management of obesity in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. Vol. 157. Num. 5. 2012. p. 373-378. doi: 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00475

31-Niessen, S.E.; Wolski, K.E.; Prcela, L.; Wadden, T.; Buse, J.B.; Bakris, G.; Perez, A.; Smith, S.R. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Vol. 315. Num. 10. 2016. p. 990-1004. doi:10.1001/jama.2016.1558

32-OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>. Acesso em: 15/11/2023.

- 33-Pedwal, R. Contrave, a bupropion and naltrexone combination therapy for the potential treatment of obesity. *Current Opinion in Investigational Drugs*. Num. 10. 2009. p. 1117-1125.
- 34-Perreault, L. Obesity in adults: Drug therapy. *UpToDate*. 2023.
- 35-Pi-sunyer, X.; Apovian, C.M.; Mcelroy, S.L.; Dunayevich, E.; Acevedo, L.M.; Greenway, F.L. Psychiatric adverse events and effects on mood with prolonged-release naltrexone/bupropion combination therapy: a pooled analysis. *International Journal of Obesity*. Vol. 43. Num. 10. 2019. p. 2085-2094. doi: 10.1038/s41366-018-0302-z
- 36-Pratt, L.A.; Brody, D.J. Depression and obesity in the US adult household population. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*. p. 1-8. 2014.
- 37-Ribeiro, G.; Santos, O.; Sampaio, D.; Obesidade: um fenótipo de dependência? *Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. Vol. 10. Num. 2. 2015. p. 193-199.
- 38-Salari, N.; Jafari, S.; Darvishi, N.; Valipour, E.; Mohammadi, M.; Mansouri, K.; Shohaimi, S. Retraction Note: The best drug supplement for obesity treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. Vol. 15. Num. 1. 2023. p. 74-82. doi: 10.1186/s13098-023-01048-3
- 39-Sande-Lee, S.V.; Velloso, L.A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*. Vol. 56. Num. 6. 2012.
- 40-Santos, A.F.S.; Souza, C.S.V.; Oliveira, L.S.; Freitas, M.F.L. Influência da dopamina e seus receptores na gênese da obesidade: revisão sistemática. *Revista Neurociência*. Vol. 22. Num. 3. 2014. p. 373-380.
- 41-Santos, M.E.S.; Peixoto, J.L.B. Brazilian *Journal of Development*. Vol. 7. Num. 11. 2021. p. 106388-106398.
- 42-Schutz, D.D.; Busetto, L.; Dicker, D.; Farpour-Lambert, N.; Pryke, R.; Toplak, H.; Widmer, D.; Yumuk, V.; Schutz, Y. *European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care*. *Obesity Facts*. Vol. 12. Num. 1. 2019. p. 40-66. doi: 10.1159/000496183
- 43-Sharfstein, J.M.; Psaty, B.M. Evaluation of the Cardiovascular Risk of Naltrexone-Bupropion: A Study Interrupted. *JAMA*. Vol. 315. Num. 10. 2016, p. 984-986. doi:10.1001/jama.2016.1461
- 44-Silva, G.R. Efeitos da associação naltrexona/bupropiona sobre a via dopaminérgica do comportamento alimentar em ratos wistar obesos. *Dissertação de Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento*. Universidade Federal de Pernambuco. Recife. 2018.
- 45-Simpson, K.A.; Martin, N.M.; Bloom, S.R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*. Vol. 53. Num. 2. 2009. p. 120-128.
- 46-Stefanakis, K.; Kokkinos, A.; Argyrakopoulou, G.; Konstantinidou, S.K.; Simati, S.; Kouvari, M.; Kumar, A.; Kalra, B.; Kumar, M.; Bontozoglou, N.; Kyriakopoulou, K.; Mantzoros, C.S. Circulating levels of proglucagon-derived peptides are differentially regulated by the glucagon-like peptide-1 agonist liraglutide and the centrally acting naltrexone/bupropion and can predict future weight loss and metabolic improvements: A 6-month long interventional study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Vol. 25. Num. 9. 2023. p. 2561-2574. doi: 10.1111/dom.15141
- 47-Von Deneen, K.M.; Liu, Y. Obesity as an addiction: Why do the obese eat more? *Maturitas*. Vol. 68. Num. 4. 2011. p. 342-345.
- 48-Wanderley, E.N.; Ferreira, V.A. Obesidade: uma perspectiva atual. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. Vol. 15. Num. 1. 2010. p. 185-194.
- 49-Woo, Y.S.; Seo, H.; McIntyre, R.S.; Bahk, W. Obesity and its potential effects on antidepressant treatment outcomes in patients with depressive disorders: a literature review. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 17. Num. 1. 2016. p. 80. doi: 10.3390/ijms17010080

Autor correspondente:
Bianca Ayumi Ogura
b.ogura@edu.unipar.br

Recebido para publicação em 24/01/2024
Aceito em 02/06/2024