

**NOVAS FRONTEIRAS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE:
UMA ABORDAGEM FARMACOLÓGICA**

Emanoel Gomes da Silva¹, Emanuel José Victor de Abreu Gonçalves¹
Expedita Rayanne Ferreira da Silva¹, Ezequias Patrício Mestre Carvalho¹
Heloísa Maria Veiga Lyra Cardoso¹, Jussiana Nascimento Tôrres¹, Laís Acioli Silva¹
Lucas Emanuel Porto¹, Raphael Cavani Alves de Vasconcelos¹
Fernanda Lima de Vasconcelos Farias¹, Vitor Caiaffo¹

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença metabólica crônica de difícil manejo e cada vez mais frequente na atualidade. O principal objetivo do tratamento para obesidade é, acima de tudo, a promoção de saúde e a redução do risco de desenvolvimento de comorbidades associadas. **Objetivo:** Descrever, em especial, novas terapias farmacológicas para o combate à obesidade. A manutenção da perda de peso nesse cenário tem se apresentado como um dos maiores desafios, já que se trata de uma doença multifatorial. Nos últimos anos, as medicações antiobesidade têm apresentado grandes progressos a partir de diferentes alvos terapêuticos e mecanismos de ação, demonstrando efetividade na perda de cerca de 10% do peso corporal em grande parte dos ensaios clínicos realizados. Atualmente, seis fármacos são aprovados pela Food and Drug Administrations (FDA) para uso em pacientes adultos com obesidade, são eles: orlistat, fentermina, fentermina-topiramato, bupropiona, liraglutida e semaglutida, os quais apesar de apresentarem bons desfechos, não só para a obesidade, mas também para diabetes e outras condições, demandam aprimoramento do perfil de tolerabilidade e segurança, em especial sobre efeitos gastrointestinais. Além disso, a falta de acessibilidade devido ao custo dessas drogas também é um grande desafio encontrado, principalmente no Brasil. **Conclusão:** Novos estudos são essenciais no aperfeiçoamento do tratamento medicamentoso, a partir de estratégias que incluam o perfil metabólico e o conjunto de necessidades e compatibilidades de cada paciente.

Palavras-chave: Obesidade. Drogas antiobesidade. Metabolismo. Perda de peso.

ABSTRACT

New frontiers in obesity treatment: a pharmacological approach

Introduction: Obesity is a chronic metabolic disease that is difficult to manage and is increasingly common today. The main objective of obesity treatment is, above all, health promotion and reducing the risk of developing associated comorbidities. **Objective:** To describe, in particular, new pharmacological therapies to combat obesity. Maintaining weight loss in this scenario has presented itself as one of the biggest challenges, as it is a multifactorial disease. In recent years, anti-obesity medications have shown great progress based on different therapeutic targets and mechanisms of action, demonstrating effectiveness in losing around 10% of body weight in most of the clinical trials carried out. Currently, six drugs are approved by the Food and Drug Administrations (FDA) for use in adult patients with obesity, they are: orlistat, phentermine, phentermine-topiramate, bupropion, liraglutide and semaglutide, which despite presenting good outcomes, not only for obesity, but also diabetes and other conditions, require improvement in the tolerability and safety profile, especially regarding gastrointestinal effects. Furthermore, the lack of accessibility due to the cost of these drugs is also a major challenge encountered, especially in Brazil. **Conclusion:** New studies are essential in improving drug treatment, based on strategies that include the metabolic profile and the set of needs and compatibility of each patient.

Key words: Obesity. Anti-obesity drugs. Metabolism. weight loss.

1 - Universidade Federal de Pernambuco, Campus Agreste, Caruaru, Pernambuco, Brasil.

Autor Correspondente:
Vitor Caiaffo
vitor.brito@ufpe.br

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença metabólica crônica e progressiva de etiologia multifatorial e difícil tratamento.

No Brasil, o índice de massa corporal (IMC) tem sido um indicador utilizado na classificação de obesidade e sobrepeso de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), onde medidas entre 25 a 29,9 kg/m² caracterizam sobrepeso e a partir de 30 kg/m² obesidade (Vilar, 2021).

O ambiente moderno atual tem existido como um importante fator predisponente para o desenvolvimento de obesidade e sobrepeso em parte por conta do sedentarismo aliado ao aumento nas últimas décadas do consumo de alimentos ultraprocessados e ricos em carboidratos (ABESO, 2016).

O contexto tem culminado em uma epidemia sem precedentes e sem sinais de regressão iminente, configurando um cenário de saúde mundial preocupante, já que o excesso de peso é fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica (SM), doenças cardiovasculares, doença renal crônica, doenças osteomusculares, depressão, alguns tipos de câncer, doença hepática gordurosa metabólica e apneia obstrutiva do sono (Lin e colaboradores, 2021).

O relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1998, é referenciado como o primeiro grande documento a associar o termo "epidemia" à obesidade. Com o passar do tempo, infelizmente, o contexto mundial da doença tem sido agravado e, atualmente, o Global Burden of Disease Group aponta que desde 1980, a prevalência da doença tem duplicado em mais de 70 países.

Em 2016, a OMS estimou que havia aproximadamente 1,9 bilhão de pessoas com excesso de peso (IMC \geq 25 kg/m²), o equivalente a 39% de todas as pessoas do mundo na época. Destes, 650 milhões (13%) apresentavam obesidade. Desde 1975, nota-se uma crescente exponencial na quantidade de indivíduos obesos e, concomitantemente, há um aumento de comorbidades, como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), dislipidemia e DM2. No Brasil, em 2019, cerca de 60,3% dos brasileiros adultos apresentavam excesso de peso, sendo 25,9% relativos à obesidade (ABESO, 2022; IBGE, 2020; WHO, 2020).

Uma complexa interação entre ambiente, predisposição genética e comportamento contribui para o desenvolvimento de indivíduos com obesidade.

Estudos observando a concordância de obesidade em familiares e em gêmeos idênticos apontam que o componente genético hereditário explica 40 a 70% da variação de peso entre os indivíduos (Wu e colaboradores, 2018; Sandholt e colaboradores, 2012).

A epigenética é outro fator bastante presente no contexto atual de aumento do sobrepeso.

E apesar de todos esses mecanismos não serem completamente bem elucidados, é bem estabelecida a relação de desequilíbrio entre consumo excessivo de calorias e baixo gasto energético (Lin e colaboradores, 2021).

O presente trabalho objetiva realizar uma revisão narrativa da literatura acerca dos principais fármacos utilizados no tratamento da obesidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Como se trata de uma revisão narrativa, não foi realizada a chaves de buscas especiais com a utilização de operadores booleanos. Foram utilizados como descritores principais os termos obesidade (e obesity) e tratamento farmacológico (e pharmacologic treatment) para a busca dos artigos nas bases de dados do Pubmed, Scielo e BVS.

Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos publicados em qualquer idioma, em especial, nos últimos 05 anos e documentos técnicos do Ministério da Saúde, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica e da Organização Mundial da Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da obesidade

Nos tempos atuais, a obesidade é entendida como uma condição de saúde complexa e multifatorial, resultando de uma interação entre fatores genéticos, ambientais, comportamentais e metabólicos, por exemplo. Fundamentalmente, a fisiopatologia da obesidade é baseada no desequilíbrio do balanço energético, ou seja, na desregulação entre a ingestão de calorias e o gasto de energia. Quando o gasto energético do

organismo é menor do que a ingestão de calorias que são obtidas através da dieta, o excesso de energia que não foi utilizada será armazenada na forma de gordura, levando ao ganho progressivo de peso (Gadde e colaboradores, 2011; Vilar, 2021; Wanderley e Ferreira, 2010).

Ao longo do tempo, vários mecanismos genéticos e epigenéticos, seja mono ou poligênicos, passaram a ser associados a esse processo de acúmulo de gordura, já que se descobriu a influência de diversos genes no apetite, no controle da saciedade e na taxa metabólica basal.

Além disso, sabe-se que a predisposição genética à obesidade também desempenha um importante papel nesse processo, com alguns estudos demonstrando uma taxa de herdabilidade do IMC em torno de 40 a 70%. Embora as estimativas ainda variem bastante, percebe-se que as taxas são bem elevadas (Angelidi e colaboradores, 2022; Gadde e colaboradores, 2011; Heymsfield e colaboradores, 2017; Lin e colaboradores., 2021; Wanderley e Ferreira, 2010).

O ambiente em que vivemos e nossos comportamentos também possuem um papel relevante na fisiopatologia da obesidade, pois nas últimas décadas houve um aumento do abastecimento e consumo de alimentos, ainda mais daqueles saborosos e com alto teor calórico, tipicamente conhecidos como fast-foods, os quais tendem a ser servidos em grandes porções; uma predominância de estilos de vida sedentário; sono inadequado e maior uso de medicamentos que têm como efeito colateral o ganho de peso, como os corticosteróides (Fusco e colaboradores, 2020; Gadde e colaboradores, 2011; Heymsfield e colaboradores, 2017; Lin e colaboradores, 2021; Wanderley e Ferreira, 2010).

Problemas de saúde mental, dentre outros problemas psicológicos e psiquiátricos, muito prevalentes atualmente, também podem favorecer o acúmulo de gordura e são considerados relevantes no desenvolvimento e tratamento da obesidade. A atuação desses fatores no desenvolvimento da obesidade pode se dar através do aumento da liberação de cortisol e da influência no comportamento alimentar, por exemplo. (Fusco e colaboradores, 2020; Roy e colaboradores., 2021; Wanderley e Ferreira, 2010).

Além desses fatores, o sistema nervoso, por meio da atividade de neurotransmissores e de hormônios

regulatórios, também desempenha função importante na fisiopatologia da obesidade, agindo através da regulação do apetite e do metabolismo.

A leptina, por exemplo, um hormônio produzido pelas células de gordura, estimula a saciedade e a queima de gordura quando está presente em excesso no nosso corpo. No entanto, conforme a resistência à leptina vai se instalando após longos períodos de aumento da concentração desse hormônio, ocorre um comprometimento da efetividade dessas funções, contribuindo para a progressão da obesidade (Obradovic e colaboradores, 2021; Wanderley e Ferreira, 2010).

Recentes descobertas também mostraram que a composição da microbiota intestinal possui papel importante na regulação do metabolismo e na fisiopatologia dessa doença, podendo afetar o armazenamento de energia e a absorção de nutrientes. Sabe-se também que a obesidade está relacionada a um estado inflamatório sistêmico em algumas pessoas, devido à liberação de citocinas pró-inflamatórias por parte de adipócitos, macrófagos e outras células imunes presentes no tecido adiposo em excesso (Heymsfield e colaboradores, 2017).

Esse estado pró-inflamatório, por sua vez, é um dos mecanismos ligado ao desenvolvimento de diversas comorbidades, como a hipertensão, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e dislipidemia, que acabam aumentando o risco do surgimento de doenças cardiovasculares (Angelidi e colaboradores, 2022; Gadde e colaboradores, 2011; Heymsfield e colaboradores, 2017; Lin e colaboradores, 2021; Wanderley e Ferreira, 2010).

A partir disso, a compreensão da obesidade como uma enfermidade multifatorial, não fragmentada, é de extrema relevância para o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e de tratamentos eficazes abrangentes, a fim de prevenir ou reduzir suas complicações associadas (Angelidi e colaboradores, 2022; Wanderley e Ferreira, 2010).

Terapias farmacológicas convencionais

Atualmente, as opções farmacológicas, bem estabelecidas e aprovadas pela ANVISA, para o tratamento da obesidade são: orlistate, sibutramina, liraglutida e semaglutida. Tais medicações possuem autorização da ANVISA

para comercialização datadas em 1998, 1999, 2016 e 2018, respectivamente.

Tais fármacos antiobesidade já possuem estudos robustos acerca de sua fisiologia e eficácia, tanto no âmbito da perda de peso, quanto na melhora de taxas metabólicas das comorbidades associadas, conferindo uma significativa aplicabilidade clínica.

Contudo, essa eficácia não é tão animadora quando comparamos os resultados desses fármacos com os obtidos através da cirurgia bariátrica. Isso porque, com exceção da semaglutida na dose de 2,4mg, apenas uma pequena porcentagem dos pacientes submetidos ao tratamento farmacológico conseguiu alcançar e sustentar uma perda de peso acima de 10%, a porcentagem média, diante de doses bem toleradas, da perda de peso nesses indivíduos ainda está em faixas inferiores à essa.

Um medicamento antiobesidade ideal deveria corrigir o excesso de peso de forma considerável e sustentável, reduzindo ao mesmo tempo o risco de doenças cardiovasculares e outras comorbidades, desprovida do potencial de abuso, taquifilaxia e outros efeitos adversos que historicamente têm atormentado esta área.

Com isso, vemos a necessidade de desbravar ainda mais o campo dos métodos farmacológicos para o tratamento da obesidade, buscando a descoberta de cada vez mais opções que atendam às expectativas desejadas, sejam bem toleráveis e fomentem a qualidade de vida da população que necessita.

Novas abordagens medicamentosas

As novas abordagens medicamentosas para o tratamento da obesidade têm sido um campo de discussão bastante fértil, visto que na atualidade grande parte das “fichas” da indústria farmacêutica estão postas sob os tratamentos envolvendo os análogos de GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) e GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) e mais recentemente os agonistas de Glucagon (Müller e colaboradores, 2022).

As duas incretinas citadas são as principais responsáveis por “avisar” ao núcleo arqueado do hipotálamo que a alimentação já ocorreu e que por isso deve haver a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas, justificando assim seu uso inicial no tratamento da diabetes insulino resistente.

Das drogas disponíveis e ainda sendo estudadas na atualidade que utilizam a mimetização de pelo menos uma das incretinas no seu mecanismo de ação temos: liraglutida, semaglutida, dulaglutida, tizerpatida, retratutida, orfogliprona e survodutida (Chavda e colaboradores, 2022).

Destas, já são aprovadas para o tratamento da obesidade no Brasil pela Anvisa: liraglutida e semaglutida. A dulaglutida apesar de demonstrar resultados benéficos no controle crônico na obesidade, segue aprovada apenas para o tratamento da DM2; já tizerpatida ainda não tem uso regulamentado no Brasil, mas está em análise pela Anvisa e, as demais, até o presente momento se encontram em fase 2 de estudos (Brasil 2020; Brasil 2022).

Em relação ao mecanismo de ação dessas drogas, de maneira resumida, temos que: o controle central da fome/saciedade é feito pelo hipotálamo, principalmente através dos núcleos ventromedial, arqueado e área hipotalâmica lateral. O núcleo ventromedial é o centro da saciedade, enquanto a área hipotalâmica lateral é o centro da fome (Firman e Batterham, 2022).

O núcleo arqueado é uma espécie de “interruptor” com fibras nervosas que se projetam sobre os outros dois núcleos, regulando-os. Ao receber estímulos dos hormônios gastrointestinais, o núcleo arqueado envia sinais que irão estimular ou inibir os outros núcleos naquele momento.

Estas fibras nervosas que se projetam ao longo do hipotálamo podem ser orexígenas ou anorexígenas, que estimulam e inibem a fome respectivamente. As vias que inibem a fome agem especialmente pela expressão da POMC (Pró-opiomelanocortina) e do CART (cocaine and amphetamine-regulated transcript) e as que estimulam através do neuropeptídeo Y (NPY) e do peptídeo relacionado ao agouti (AgRP) (Firman e Batterham, 2022).

Quando o bolo alimentar atinge o estômago, ele ativa mecanorreceptores geradores de estímulos nervosos que seguirão pelo nervo vago para o núcleo arqueado. Ao chegar no intestino delgado, na forma de quimo, este será essencialmente clivado em: glicose, aminoácidos e lipídios. Os lipídios estimulam as células I do duodeno a secretar colecistoquinina (CCK); já os aminoácidos e a glicose estimulam as células L do íleo e cólon a secretar o peptídeo YY (PYY) e o GLP-1, respectivamente. Em seguida, a CCK vai

estimular a motilidade vesicular, promovendo liberação da bile; já o PYY vai inibir a produção de grelina (de ação orexígena) no estômago e o GLP-1 estimular a produção de insulina no pâncreas (Suzuki, Jaysena e Bloom, 2011). Esses 3 formam o conjunto dos hormônios agudos da saciedade e juntamente com a leptina, secretada de forma crônica pelos adipócitos, atuam no hipotálamo, inibindo a via orexígena e estimulando a anorexígena (Firman e Batterham, 2022).

Ademais, como resposta ao aumento da glicemia pós-prandial, a mucosa duodenal secreta o GIP, chamado também de peptídeo insulinoatrópico glicose-dependente, que diminui discretamente a produção entérica de grelina e aumenta, significativamente, a secreção de insulina, induzindo saciedade. Esse efeito gerado pelo GIP e GLP-1, de uma liberação maior de insulina quando o aporte calórico é feito por via oral em relação a parenteral, é chamado de efeito incretina.

Por outro lado, em caso de jejum, os mecanorreceptores gástricos não ativados vão, via nervo vago, ativar as células produtoras de grelina no estômago; com isso, a grelina age no núcleo arqueado, ativando as vias orexígenas e, enquanto o indivíduo não se alimenta, a redução da glicemia vai estimular as células alfa pancreáticas a liberarem o glucagon, o qual promove catabolismo através da clivagem do glicogênio hepático e lipólise nos adipócitos com a finalidade de liberar glicose e ácidos graxos para o corpo usar como substrato energético.

Dessa forma, temos que a liraglutida, semaglutida, dulaglutida e orforgliprona atuam como agonistas somente de GLP-1, sendo a orforgliprona o único agonista não peptídico. A tizerpatida atua como agonista duplo de GIP e GLP-1; já retatrutida atua como um agonista triplo de GIP, GLP-1 e Glucagon (Triplo G) e a survodutida é um agonista de GLP-1 e glucagon (Müller e colaboradores, 2022).

Apesar de parecer estranha a combinação entre agonistas de incretinas e de glucagon em um mesmo fármaco, já que as incretinas estimulam a liberação da insulina, que tem um papel antagonístico ao do glucagon no corpo o racional por trás da introdução dos agonistas do glucagon é o aumento do déficit calórico durante o uso da medicação, pois com a mimetização das incretinas o paciente atinge a saciedade comendo menos e por meio da ação catabólica do glucagon tem um gasto

calórico basal maior (Chavda e colaboradores, 2022).

Com relação aos resultados dos estudos de drogas ainda em fase 2, a retatrutida, em um estudo de fase 2, conduzido por Jastreboff e colaboradores (2023), com adultos obesos, foi capaz de reduzir, de forma substancial, o peso corporal nos participantes que a receberam, após administração subcutânea de doses durante 48 semanas em comparação com placebo.

De forma mais específica, após 24 semanas, os grupos que receberam esse medicamento apresentaram uma variação média de peso de -7,2% a -17,5% em comparação com apenas -1,6% no grupo placebo. Após 48 semanas, os grupos de dosagem da retatrutida apresentaram variações médias de peso de -8,7% a -24,2%, enquanto o grupo placebo registrou apenas -2,1%.

Além disso, uma proporção significativamente maior de participantes desses grupos conseguiu alcançar as metas de redução de peso propostas: 5%, 10% ou 15% de redução. Doses mais elevadas de retatrutida foram relacionadas a uma maior eficácia na perda de peso (Jastreboff e colaboradores, 2023).

Já a orforgliprona, em seu estudo de fase 2 realizado por Wharton e colaboradores (2023), foi testado em adultos com excesso de peso ou obesidade, os quais receberam orforgliprona oral diário em diferentes doses ou placebo durante 36 semanas, conseguindo levar a uma redução de peso corporal também significativa, mostrando eficácia e efeitos adversos semelhantes aos apresentados pelos agonistas do receptor GLP-1 injetáveis já disponíveis no mercado. Na semana 26, a redução de peso média apresentada pelos participantes que receberam essa medicação variou de -8,6% a -12,6% nas suas diferentes doses, enquanto os do grupo placebo tiveram redução média de apenas -2,0%. Já na semana 36, os resultados médios para cada grupo foram: -9,4% a -14,7% com orforgliprona e de -2,3% com placebo. Adicionalmente, entre 46% a 75% desses que receberam orforgliprona alcançaram uma redução no peso de pelo menos 10% até a semana 36, em comparação com apenas 9% dos que integravam o grupo placebo (Wharton e colaboradores, 2023).

O estudo conduzido por Roux e colaboradores (2023) em busca dos efeitos da survodutida subcutânea em pacientes adultos

com obesidade ou sobrepeso, demonstrou que, ao final de 46 semanas de estudo em comparação com o placebo, pacientes que utilizaram 0,6, 2,4, 3,6, e 4,8 mg de survodutida tiveram variação média de peso de -6,2%, -12,5%, -13,2% e -14,9% respectivamente. Já o grupo placebo apresentou uma variação média de -2,8%. em relação às metas de perda de peso, ao final das 46 semanas: $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$ foram atingidas por 82,8%, 68,8% e 54,7% respectivamente, dentro do grupo de pacientes que fez uso da dose de 4,8 mg da survodutida (Roux e colaboradores, 2023).

Terapias combinadas

Diversas terapias já foram testadas contra obesidade, dentre elas, a restrição de tempo de alimentação (limitando o paciente a comer somente entre 8 e 16 horas). Em teste de 1 ano de duração, um regime alimentar com restrição de tempo não foi mais benéfico, tanto em redução de peso, quanto à redução dos fatores de risco.

Existem estudos que falam do uso da liraglutida e semaglutida uma vez por semana; porém, em terapia conjunta com a mudança do estilo de vida, esses que são os únicos agonistas do receptor GLP-1 aprovados para controle de peso e se mostraram positivos para perda de peso e para evitar possíveis complicações que a obesidade traz consigo (Hannon e Arlanian, 2023).

A estratégia da terapia combinada de agonistas do GLP-1 associado à mudança no estilo de vida, melhorou em maior proporção a manutenção da perda de peso do que qualquer tratamento isolado (Kelly e colaboradores, 2020).

Um dos estudos, traz consigo a relação da liraglutida, mudança do estilo de vida e ambas em conjunto; no grupo da combinação, a perda estimada foi de 9,5 kg. Já no caso de apenas a prática exercício físico e mudança de hábitos de vida, a perda foi 4,1 kg e, no grupo da administração isolada de liraglutida, o resultado foi 6,8 kg perdidos. A estratégia combinada também reduziu o percentual de gordura e foi duas vezes mais eficaz do que apenas a mudança de hábitos de vida, além de melhorar os níveis de hemoglobina glicada, melhorando o acompanhamento longitudinal de pacientes com diabetes, evitando suas chances de complicações, bem como melhorando a aptidão cardiorrespiratória e na sensibilidade à insulina (Kelly e colaboradores, 2020).

Dentre as combinações farmacológicas, no ano de 2014, a FDA aprovou a combinação baseada na utilização de bupropiona associado a naltrexona para tratamento de pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² e na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao sobrepeso. A inclusão dessa associação surgiu como mais uma valiosa ferramenta para o combate à obesidade (Welling e colaboradores, 2023; Sherman, Ungurean e Rey, 2016).

A bupropiona é um inibidor da recaptação da dopamina, geralmente utilizado para auxílio na cessação do tabagismo. Já a naltrexona é um antagonista dos receptores opióides, utilizado para o tratamento do vício em álcool.

Seu mecanismo de ação não é completamente conhecido. Estudos sugerem que a perda de peso associada ao seu uso está baseada no funcionamento sinérgico tanto no hipotálamo quanto no circuito mesolímbico de dopamina, promovendo saciedade, aumentando gasto calórico e reduzindo a ingestão de alimentos (Sherman, Ungurean e Rey, 2016).

A avaliação acerca da eficácia da combinação de bupropiona/naltrexona (B/N) é descrita em estudos anteriores à sua aprovação pelo FDA e outros após sua inserção na lista de fármacos anti-obesidade.

Em 2010, Greenway e colaboradores (2010) compararam, por meio de estudo randomizado de fase três, duplo cego, controlado por placebo, a eficácia da administração de B/N em paciente submetidos a dieta hipocalórica leve e exercícios e observaram maior perda de peso no grupo submetido ao consumo da combinação de fármacos que o grupo placebo.

Em 2013, outro estudo randomizado, controlado por placebo, dessa vez de Wadden e colaboradores (2013), documentaram perdas de peso maiores que 5, 10 e 15% em pacientes tratados com a combinação B/N em comparação a administração de placebo/bupropiona, o que sugere a eficácia relacionada à combinação B/N em detrimento da bupropiona isolada. O mesmo estudo revelou também importante melhora no controle e redução do desejo alimentar nos pacientes que foram submetidos a B/N em comparação ao placebo. No mesmo ano (2013), o estudo CONTRAVE Obesity Research-II de conduzido por Apovian e colaboradores (2013), ao comparar o uso da

combinação B/N com placebo, demonstrou, além da alteração percentual do peso, melhorias importantes em vários marcadores de risco cardiometabólico, na qualidade de vida e no controle alimentar.

A combinação B/N em paciente resistente a mudanças no estilo de vida, bypass gástrico, liraglutida e metformina, gerando uma perda de peso de 26,7% em 17 meses, relatando melhora da hiperfagia e qualidade de vida.

Atualmente, a combinação bupropiona/naltrexona não é recomendada como primeira escolha para o tratamento da obesidade.

Apesar disso, sua utilização em quadros com relato de hiperfagia, resistência ou contraindicações a outros tratamentos, compulsão alimentar e associação ao tabagismo e alcoolismo é uma estratégia promissora, devido a ação primordial dos fármacos no combate a esses vícios e sua atuação descrita na diminuição do desejo e descontrolar alimentar.

Outra combinação, aprovada pelo FDA desde 2012 como ferramenta para tratamento da obesidade, é a fentermina associada ao topiramato. A fentermina é uma amina de ação anorética simpatomimética e o topiramato, de liberação prolongada, é um medicamento antiepiléptico. Essa composição é indicada como complemento de uma dieta hipocalórica e atividade física em pacientes adultos com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao sobrepeso, como DM2 e dislipidemias. Seu uso deve ser cauteloso, sendo contraindicado em gestantes e em pacientes com doenças cardiovasculares conhecidas (FDA, 2012).

No que concerne a sua eficácia, Gadde e colaboradores (2011) realizaram um estudo randomizado de fase três, controlado por placebo, denominado de CONQUER, no qual os pacientes foram divididos em grupo placebo e, no grupo experimental, foram administradas duas doses distintas da combinação fentermina/topiramato. Ao final do estudo, as alterações médias no peso corporal foram de menos 1,2% para o placebo, menos 7,8% para a dose de 7,5mg de Fentermina e 46mg de topiramato e menos 9,8% do peso para aqueles que consumiram a dose de 15mg de fentermina mais 92mg de topiramato. Dois anos depois, Garvey e colaboradores (2013) propuseram aos participantes do estudo CONQUER uma extensão para a participação no estudo

SEQUEL, com duração de 52 semanas. O tratamento original foi continuado nos pacientes participantes e eles foram reavaliados ao final do estudo.

Além de sustentar a eficácia da utilização da combinação de fentermina/topiramato com uma perda de peso maior ou igual a 10% do peso corporal inicial, o SEQUEL mostrou manutenção dos efeitos, ao longo de dois anos, colocando a combinação como importante contribuinte na manutenção do peso.

Ademais, os achados semelhantes a esses estudos, demonstrando perda de peso maior em pacientes com dose maior da combinação fentermina/topiramato, com perda média em pacientes com doses menores e perda significativamente pequena naqueles submetidos ao placebo. Esses achados demonstram, além da eficácia, uma relação dose-dependente.

O mesmo estudo demonstrou também maior ocorrência de efeitos adversos nos pacientes com dose maior da combinação, relatando maior índice de aumento na frequência cardíaca, parestesia, boca seca e constipação.

A utilização atual da combinação de Fentermina/Topiramato deve-se ser pensada individualmente, avaliando-se as necessidades do paciente e os efeitos dos adversos, sendo indicado, geralmente, em quadros nos quais o paciente não possui condições cardiovasculares prévias, mas apresenta contraindicação ao uso dos inibidores do GLP-1.

Desafios

Em 1933, o primeiro medicamento antiobesidade foi aprovado e, desde então, diversos cientistas estudam a fisiopatologia dessa comorbidade e como as drogas poderiam agir para o controle do peso. Nestas últimas 9 décadas, 18 drogas foram aprovadas com esse intuito, incluindo a pílula arco-íris, a fenfluramina, o rimonabanto e a metanfetamina, medicações que causam diversos efeitos cardiovasculares, aumento do risco suicida e maior probabilidade de dependência e abuso de drogas. Ou seja, sempre existiram diversos desafios no desenvolvimento, aprovação e continuação do uso dos medicamentos para a obesidade, pois algumas delas causaram efeitos adversos inadmissíveis e tiveram que ser proscritos.

Atualmente, as drogas mais recentes possuem segurança cardiovascular bem estabelecida, como é o caso da semaglutida; porém, outros eventos adversos tornaram-se desafiadores para a tolerabilidade e segurança, sendo o principal deles os distúrbios gastrointestinais (Wharton e colaboradores, 2023).

No estudo de fase 2 de Wharton e colaboradores (2023), com um agonista GLP-1 (orforgliprona), mais de 10% dos pacientes desistiram de participar da pesquisa em decorrência dos efeitos adversos gastrointestinais, dose-dependentes, produzidos pela droga.

Além disso, 58% de todos os indivíduos relataram tais distúrbios. Dessa forma, os sintomas gastrointestinais tornaram-se a principal limitação do estudo e os autores acreditam que eles possam ser atenuados com aumento mais gradual e lento da dose, algo que será melhor avaliado na fase 3 do estudo.

Concomitantemente, sobre o uso de um agonista do GIP, do GLP-1 e dos receptores de glucagon (retatrutida) demonstrou que 6-16% dos pacientes precisaram interromper o estudo devido aos efeitos colaterais gastrointestinais decorrentes do uso de retatrutida injetável e, da mesma forma, os sintomas surgiram principalmente no aumento da dose e foram menos frequentes quando a dose inicial foi mais baixa. No total, 73% a 94% dos participantes desse estudo também revelaram esses efeitos adversos.

Outro desafio enfrentado no desenvolvimento de medicações antiobesidade é a heterogeneidade dos grupos de pacientes, descritas nos estudos de Jastreboff e colaboradores (2023).

É necessária a realização de estudos com grupos mais homogêneos para avaliar os medicamentos e seus efeitos em grupos específicos para melhor entendimento do comportamento dos fármacos e melhor adequação dos tratamentos de acordo com os achados.

Por fim, a disponibilidade e os valores das drogas são os principais desafios enfrentados pela população com menor poder aquisitivo para adquirir os novos medicamentos para obesidade, essencialmente por ser um tratamento crônico e de alto custo (Abel, 2023).

Atualmente, os fabricantes de agonistas do receptor GLP-1 obtiveram longos períodos de exclusividade de mercado por meio de extensas patentes e exclusividade

regulatórias que possibilitaram a sua permanência exclusiva por tempo mais longo do que as demais classes medicamentosas. Portanto, os pacientes ainda não conseguem se beneficiar de custos mais baixos e melhor acesso a estas drogas através de medicamentos genéricos (Alhiary e colaboradores, 2023).

Desde a aprovação da FDA, em 2005, essas drogas já eram consideradas de alto custo e, ao longo dos anos, chegaram a ter aumentos expressivos de mais de 400 dólares, promovendo um custo de mais de 1500 dólares/anuais (Alhiary e colaboradores, 2023).

Considerando que o salário-mínimo do Brasil, em 2023, custa 1320 reais, essa conta resultaria em cerca de 7.500 reais/ano, algo inviável de adquirir por parte da maioria dos brasileiros.

Como consequência do alto custo da medicação, há dificuldade na manutenção do tratamento a longo prazo e, por conseguinte, na manutenção do peso conquistado com o uso da terapia medicamentosa (Weghuber e colaboradores, 2022; Wharton e colaboradores, 2023).

Considerações finais

Nos últimos anos a terapia farmacológica para obesidade evoluiu bastante em consequência ao aumento da prevalência dessa condição em todo o mundo, assim como uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos e do surgimento de novas classes farmacológicas, como os antagonistas de hormônios incretínicos.

Com esse avanço rápido, muitas perguntas têm surgido, por exemplo: qual é o impacto desses fármacos nos obesos de maior peso, que necessitam de uma maior perda? Como a perda percentual de peso, em torno de 20% pode ser alcançada, tendo em vista que a maioria sofre de efeitos adversos das drogas? (Müller e colaboradores, 2022).

Além disso, ainda falta compreensão sobre as particularidades na diferença de potência entre drogas semelhantes, como a superioridade da semaglutida sobre a liraglutida, mesmo que elas sejam agonistas muito potentes do GLP-1 (Müller e colaboradores, 2022).

Outrossim, são necessários estudos com tempos de acompanhamento maiores, especialmente em pacientes que descontinuaram o uso dos medicamentos.

Estudos com duração mais curta tendem a mostrar resultados de perda de peso maiores, porém dada que a obesidade é uma doença crônica, a manutenção do peso perdido precisa ser melhor avaliada (Müller e colaboradores, 2022).

São esperados avanços visando diminuir efeitos adversos, assim como maior utilização da via oral de administração e não apenas a subcutânea, o que pode gerar uma melhor adesão do paciente (Wharton e colaboradores, 2023).

Somado a isso, tem sido levantada a possibilidade de ultrapassar as marcas alcançadas de perda de peso com a monoterapia com os agonistas de GLP-1 ou da GIP, fazendo associação deles com outro agente redutor de peso, como a amilina, ou ainda, com os duplos agonistas de GLP-1 e GIP, como a tirzepatida. Dessa forma, espera-se mais avanços na terapia farmacológica para obesidade (Müller e colaboradores, 2022).

Por fim, um avanço importante para ser feito, principalmente em um país como o Brasil, é a acessibilidade financeira, tendo em vista que não existem genéricos dos agonistas de GLP-1, mesmo a primeira aprovação pela FDA tendo ocorrido há quase 20 anos. As empresas têm patentes longas, o que tem encarecido esses fármacos, ainda mais com avanços positivos nas pesquisas e crescimento no interesse, tornando-os inacessíveis para a maioria da população, em especial, os usuários do SUS (Alhiary e colaboradores, 2023).

Existem 2 possibilidades esperadas para os próximos anos em relação a esse tópico: (1) quebra das patentes e (2) formulação de combinações dos ingredientes ativos da droga com outros meios de dispositivos de administração diferentes das já patenteadas, porém que mantenham a eficácia clínica. As empresas de medicamentos genéricos, nos Estados Unidos, estão em diversas tentativas de conseguir essas combinações supracitadas em decorrência ao alto crescimento da demanda por tais fármacos. A partir disso, almeja-se diminuição dos preços dos agonistas da GLP-1 (Alhiary e colaboradores, 2023).

CONCLUSÃO

A farmacoterapia para a obesidade tem mostrado progressos promissores nos últimos anos, com vários estudos apontando avanços e resultados importantes.

A acumulação de evidências científicas sugere que os próximos anos podem realmente ser um período revolucionário no tratamento da obesidade e suas complicações associadas, incluindo doenças cardiovasculares, hepáticas, renais e metabólicas.

Combater a obesidade é um grande desafio, necessitando de uma abordagem holística e colaborativa com diversas áreas de saúde; dessa forma, o uso de fármacos deve ser realizado em conjunto com mudanças de hábitos de vida e um acompanhamento longitudinal.

Por muitos anos, os medicamentos convencionais como Sibutramina e Orlistat detinham grande destaque na comunidade médica, principalmente pela carência de outras opções, mas nos últimos anos, a farmacoterapia da obesidade trouxe bastante inovação.

Dentre os medicamentos mais inovadores, os inibidores de GLP-1 ganham o seu destaque com cada vez mais ensaios clínicos e resultados positivos em relação ao placebo, em especial a Semaglutida.

Nesse sentido, é possível visualizar uma gradativa substituição das terapias convencionais pelas mais inovadoras, especialmente devido a resultados mais satisfatórios, menos efeitos adversos e maior quantidade de estudos sendo elaborados.

Ainda assim, boa parte dos medicamentos mais promissores são muito novos para a comunidade científica e pouco se sabe sobre a segurança e eficácia em determinadas populações como idosos e adolescentes e como elas funcionam a longo prazo.

Contudo, é válido ressaltar que esses medicamentos ainda são muito recentes e a literatura ainda carece de mais estudos a respeito de cada um deles, principalmente os combinados, para que as agências reguladoras possam ter evidências suficientes para aprovar o uso com grau de evidência alto.

REFERÊNCIAS

1-Abel, E.D. Next Chapter for Weight Control - Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonists? New England Journal of Medicine. Vol. 389. 2023. p. 949-950.

2-Alhiary, R.; Kesselheim, A.S.; Gabrielle, S.; Beall, R.F.; Tu, S.S.; Feldman, W.B. Patents and Regulatory Exclusivities on GLP-1

Receptor Agonists. The Journal of the American Medical Association. Vol. 330. Num. 7. 2023. p. 650-657.

3-Angelidi, A.M.; Belanger, M.J.; Kokkinos, A.; Loliaki, C.C.; Mantzoros, C.S. Novel Noninvasive Approaches to the Treatment of Obesity: From Pharmacotherapy to Gene Therapy. Endocrine Reviews. Vol. 43. Num. 3. 2022. p. 507-557.

4-Apovian, C.M.; Aronne, L.; Rubino, D.; Still, C.; Wyatt, H.; Burns C.; Kim, D.; Dunayevich, E. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity. Vol. 21. Num. 5. 2013. p. 935-943.

5-ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade: departamento de nutrição da Associação Brasileira para estudo da obesidade e da síndrome metabólica. São Paulo. 2022.

6-ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. 4ª edição. São Paulo, SP.

7-Brasil. Ministério da Saúde. Material teórico para suporte ao manejo da obesidade no sistema único de saúde. Brasília. 2020.

8-Brasil. Ministério da Saúde. Resolução, Num. 4.310 de 29 de dezembro de 2022. Brasília. 2022.

9-Chavda, V.P.; Ajabiya, J.; Teli, D.; Bojarska, J.; Apostolopoulos, V. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. Molecules, Vol. 27. Num. 13. 2022. p. 4315.

10-Firman, C.; Batterham, R.L. A new era in gut hormone-based pharmacotherapy for people with obesity. Proceedings of the Nutrition Society. Vol. 81. Num. 3. 2022. p. 217-226.

11-Fusco, S.F.B.; Amancio, S.C.P.; Pancieri, A.P.; Alves, M.V.M.F.F.; Spiri, W.Z.; Braga, E.M. Ansiedade, qualidade do sono e compulsão alimentar em adultos com

sobrepeso ou obesos. Revista da Escola de Enfermagem da USP. Vol. 54. 2020.

12-Gadde, K.M.; Allison, D.B.; Ryan, D.H.; Peterson, C.A.; Troupin, B.; Schwieters, M.L.; Day, W.W. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. Vol. 377. Num. 9774. 2011. p.1341-1352.

13-Gadde, K.M.; Martin, C.K.; Berthoud H.R.; Heymsfield S.B. Obesity: Pathophysiology and Management. Journal of the American College of Cardiology. Vol. 71. Num 1. 2028. p. 69-84.

14-Garvey, W.T.; Ryan, D.H.; Look, M.; Gadde, K.M.; Allison D.B.; Peterson, C.A.; Schwieters, M.; Day, W.W.; Bowden C.H. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUENCE): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. The American Journal of Clinical Nutrition. Vol. 95. Num. 2. 2013. p. 297–308.

15-Greenway, F.L.; Fujioka K.; Plodkowski, R.A.; Mudaliar, S.; Guttadauria, M.; Erickson, J.; Kim, D.D.; Dunayevich E. 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. The Lancet. Vol. 376. Num. 9741. 2010. p. 595-605.

16-Hannon, T.S.; Arslanian, S.A. Obesity in Adolescents. New England Journal of Medicine. Vol. 389. Num. 3. 2023. p. 251-261.

17-Heymsfield, S.B.; Wadden, T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. New England Journal of Medicine. Vol. 376. 2017. p. 254-266.

18-IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde: 2019 - Volume 2: atenção primária à saúde e informações antropométricas. Rio de Janeiro, IBGE. 2020.

19-Jastreboff, A.M.; Kaplan, L.M.; Frias, J.P.; Wu, Q.; Du, Y.; Gurbuz, S.; Coskun, T.; Haupt, A.; Milicevic, Z.; Hartman, M.L. Triple-

Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*. Vol. 389. 2023. p. 514-526.

20-Kelly, A.S.; Auerbach, P.; Berrientos-Perez, M.; Gies, I.; Hale, P.M.; Marcus, C.; Mastrandrea, L.D.; Prabhu, N.; Arslanian, S. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *New England Journal of Medicine*. Vol. 382. Num. 22. 2020. p. 2117-2128.

21-Lin, X.; Li, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*. Vol. 12. Num. 706978. 2021.

22-Müller, T.D.; Blüher, M.; Tschöp, M.H.; DiMarchi, R.D. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. Vol. 21. Num. 3. 2022. p. 201-223.

23-Obradovic, M.; Sudar-Milovanovic, E.; Sosjic, S.; Essack, M.; Arya, S.; Stewart, A.J.; Gojobori, T.; Isenovic, E.R. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology*. Vol. 12. 2021.

24-Roux, C.L.; Steen, O.; Lucas, K.J.; Starseva, E.; Unseld, A.; Hennige, A.M. 51-OR: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of bi 456906 in people with overweight/obesity. *Diabetes*. Vol. 72. Num. 1. 2023. p. 1-12.

25-Roy, S.K.; Jahan, K.; Alam, N.; Rois, R.; Ferdaus, A.; Israt, S.; Karim, M.W. Perceived stress, eating behavior, and overweight and obesity among urban adolescents. *Journal of Health, Population and Nutrition*. Vol. 40. Num. 54. 2021.

26-Sandholt, C.H. Hansen, T.; Pedersen, O. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies. *Nutrition & Diabetes*. Vol. 2. Num. 7. 2012. p. 37-38.

27-Sherman, M.M.; Ungureanu, S.; Rey, J.A. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave). *Pharmacy and Therapeutics*. Vol. 41. Num. 3. 2012. p. 164-172.

28-Vilar, L. *Endocrinologia clínica*. 7ª edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2021.

29-Wadden, T.A.; Forety, J.P.; Foster, G.D.; Hill, J.O.; Klein, S.; O'Neil, P.O.; Perri, M.G.; Pi-Sunyer, F.X.; Rock, C.L.; Erickson, J.S.; Maier, H.N.; Kim, D.D.; Dunayevich, E. Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an Adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity*. Vol. 19. Num. 1. 2013. p. 110-120.

30-Wanderley, E.N.; Ferreira V.A. Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência & Saúde Coletiva*. Vol. 15. Num. 1. 2010. p. 185-194.

31-Wharton, S.; Blevins, T.; Connery, L.; Rosenstock, J.; Raha, S.; Liu, R.; Ma, X.; Mather, K.J.; Haupt, A.; Robins, D.; Pratt, E.; Kazda, C.; König, M. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *New England Journal of Medicine*. Vol. 389. 2023. p. 877-888.

32-Weghuber, D.; Barret, T.; Barrientos-Pérez, M.; Gies, I.; Hesse, D.; Jeppesen, O.K.; Kelly, A.S.; Mastrandrea, L.D.; Sorrig, R.; Arslanian, S. Semaglutida uma vez por semana em adolescentes com obesidade. *New England Journal of Medicine*. Vol. 387. 2022. p. 2245-2257.

33-Welling, M.S.; Mohseni, M.; van der Valk, E.S.; van Hagen, J.M.; Burgerhart J.S.; van Haelst, M.M.; van Rossum, E.F.C. Successful naltrexone-bupropion treatment after several treatment failures in a patient with severe monogenic obesity. *Science*. Vol. 26. Num. 3. 2023. p. 106199-106199.

34-WHO. World Health Organisation. Obesity and Overweight. WHO, 2020.

35-Wu, Y.; Duan, H.; Tian, X.; Xu, C.; Wang, W.; Jiang, W.; Pang, Z.; Zhang, D.; Tan, Q. Genetics of Obesity Traits: a bivariate genome-wide association analysis. *Frontiers In Genetics*. Vol. 9. 2018. p. 1-9.

E-mail dos Autores:
 emanoel.gomessilva@ufpe.br
 emanuel.joseg@ufpe.br
 expedita.rayanne@ufpe.br
 ezequias.mestre@ufpe.br
 heloisa.veiga@ufpe.br
 lais.acioli@ufpe.br
 lucas.porto@ufpe.br
 raphael.cavani@ufpe.br

fevasconcellos1@gmail.com
vitor.brito@ufpe.br

Recebido para publicação em 27/09/2024
Aceito em 22/02/2025