



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 12, pp. 60930-60934, December, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25773.12.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Beatriz Passos Nunes Carvalho\*<sup>1</sup> and Amanda Alves Fecury<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Autor Correspondente, Médica pela Universidade Federal do Pará-UFPA, Belem-Pará; Residente de Clínica Médica pela Universidade Federal do Amapá-UNIFAP, Macapá-Amapá;

<sup>2</sup>Biomédica pela Universidade Federal do Pará-UFPA, Belem-Pará; Doutorado em Doenças Tropicais pela Universidade Federal do Pará-UFPA, Belem-Pará

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 17<sup>th</sup> September, 2022

Received in revised form

06<sup>th</sup> October, 2022

Accepted 27<sup>th</sup> November, 2022

Published online 25<sup>th</sup> December, 2022

#### KeyWords:

Fármacos antiobesidade. Obesidade. Síndrome metabólica.

#### \*Corresponding author:

Ana Beatriz Passos Nunes Carvalho

### ABSTRACT

**Introdução:** A obesidade é uma doença metabólica epidêmica, apresentando-se como um importante problema de saúde pública no mundo, marcada pelo índice de massa corporal maior ou igual a 30, relacionada a alta morbimortalidade. É definida como resultado do acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo, influenciada por fatores genéticos, comportamentais, sociais, culturais e econômicos. Nesse aspecto, estratégias terapêuticas não farmacológicas e medicamentosas são utilizadas com objetivo de melhoria desse perfil metabólico. **Objetivo:** O intuito principal do presente estudo foi apresentar os principais fármacos utilizados no tratamento da obesidade. **Metodologia:** Essa pesquisa trata-se de uma revisão da literatura narrativa, qualitativa, cujos artigos científicos foram buscados nas bases de dados: Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram: fármacos antiobesidade, obesidade e síndrome metabólica. **Resultados e discussão:** Foram selecionados 336 artigos na busca inicial após aplicação dos filtros nas bases de dados mencionadas, mas foram utilizados 44 estudos para leitura na íntegra para a composição do presente estudo, após seleção criteriosa dos artigos para compor essa pesquisa. Assim, a maioria dos estudos relatou que a obesidade é como problema de saúde pública que necessita de tratamento medicamentoso muitas vezes, sendo atualmente, as medicações antiobesidade aprovadas para uso a longo prazo pela Food US Food e DrugAdministration (FDA) para o tratamento de adultos com IMC  $\geq 30$  ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, são: liraglutida, orlistat, naltrexona/bupropiona, fentermina/topiramato e semaglutida. **Conclusão:** As medicações antiobesidade liraglutida, orlistat, naltrexona/bupropiona, fentermina/topiramato e semaglutida, são eficazes para a perda de peso crônica, além de reduzirem desfechos cardiovasculares negativos, já que diminuem as complicações relacionadas à obesidade e os fatores de risco do paciente de forma significativa.

Copyright©2022, Ana Beatriz Passos Nunes Carvalho and Amanda Alves Fecury. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Ana Beatriz Passos Nunes Carvalho and Amanda Alves Fecury. 2022. "Terapêutica farmacológica no tratamento da obesidade: uma revisão de literatura". *International Journal of Development Research*, 12, (12), 60930-60934.

## INTRODUCTION

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, definida pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que leva ao risco à saúde do indivíduo, sendo um problema de saúde pública no mundo, gerando elevado impacto socioeconômico (WATERS, 2018), sendo caracterizada pelo índice de massa corporal maior ou igual a 30 (MBOGORI *et al.*, 2020). Na obesidade há desequilíbrio entre ingestão e gasto energético, sendo seus efeitos deletérios multissistêmicos, como resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico, distúrbios do sono, doenças da vesicular

biliar, gota, osteoartrite e cânceres - colorretal e próstata em homens e de mama, endométrio e vesícula biliar em mulheres (RIAZ *et al.*, 2018). A etiologia da obesidade envolve aspectos biológicos (genética, regulação da ingestão alimentar no eixo cérebro-intestino, fatores pré-natais, gravidez, menopausa, condições neuroendócrinas, medicamentos, deficiência física, microbiota intestinal, patógenos), ambientais (abundância de alimentos, fatores socioeconômicos e culturais) e comportamentais (ingestão elevada de calorias, padrões alimentares, sedentarismo, atividade física reduzida, sono insuficiente, cessação do tabagismo) (HODA, 2017). A estratégia fundamental para diminuição do peso corpóreo consiste em alcançar um balanço energético negativo, ampliando a prática de exercícios físicos e estabelecendo uma dieta com déficit calórico (CANUTO *et*

al., 2020). As diretrizes em relação ao controle da obesidade estipulam perda de peso significativa como uma redução de no mínimo 5% no peso em relação ao nível basal, associada a melhoria de fatores de risco cardiometabólicos (SEO *et al.*, 2019).

Então, devido a reduzida adesão por período prolongado às modificações nos hábitos de vida, a maioria dos pacientes com obesidade diminui o peso corporal de forma significativa apenas quando as medidas farmacológicas são incorporadas ao tratamento dessa patologia (CANUTO *et al.*, 2020). Ademais, mesmo que consigam perder peso efetivamente, muitos pacientes retornam ao seu peso anterior numa média de um a cinco anos (HALL, 2018). Atualmente, a maioria das diretrizes de controle da obesidade recomendam de forma significativa o tratamento medicamentoso para pacientes obesos que não conseguem atingir a perda de peso corporal necessária, de acordo com as intervenções no estilo de vida (SEO *et al.*, 2019). Atualmente, os fármacos cinco medicamentos antiobesidade aprovados para uso a longo prazo pela Food US Food e DrugAdministration (FDA) para o tratamento de adultos com IMC  $\geq 30$  ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, são a liraglutida, orlistat, naltrexona/bupropiona, fentermina/topiramato e semaglutida (WILLIAMS, 2020).

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, narrativa, qualitativa, cujas bases de dados utilizadas para a realização da presente pesquisa e seleção dos artigos científicos foram: Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram utilizados de forma isolada sem combinações entre eles, sendo listados a seguir: fármacos antiobesidade, obesidade, síndrome metabólica. A busca manual foi realizada nos meses de agosto, setembro e outubro de 2022, considerando como critérios de inclusão: artigos publicados nas plataformas Lilacs, Scielo e PubMed; artigos nos idiomas português, espanhol e inglês; artigos disponíveis na íntegra; artigos que se adequaram ao tema proposto por essa pesquisa, artigos gratuitos, artigos publicados entre 2017 a 2022, trabalhos cuja leitura dos resumos e títulos correspondiam aos objetivos dessa pesquisa, estudos com desfechos expressos de maneira adequada.

Entre os critérios de exclusão utilizados na pesquisa temos: publicações que não se encontravam nas bases de dados citadas anteriormente; estudos cujos resultados não se aplicavam aos objetivos desse estudo; artigos cujas leituras dos títulos e resumos não possuíam relação ao tema do presente estudo; trabalhos científicos em idiomas diferentes do português, inglês e espanhol; artigos pagos, artigos publicados antes de 2017, artigos cuja metodologia não foi descrita de forma correta. Em relação aos aspectos éticos, pela disponibilidade dos dados estarem ao domínio público, não houve a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Além disso, os devidos meios de citação e referências necessários foram empregados, assim como as técnicas e instrumentos de coletas de dados foram feitas a partir da análise detalhada dos artigos encontrados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após incluir os descritores selecionados para busca foram recuperados 336 estudos correspondentes nas bases de dados descritas, conforme o filtro dos estudos selecionando os idiomas, anos de publicação, tipos de estudos, artigos completos gratuitos. Então, procedeu-se a análise, restando 136 estudos após seleção manual dos critérios de inclusão acima descritos. Após a leitura dos títulos foram excluídos 62 estudos, posteriormente procedeu-se a análise dos resumos, resultando em exclusão de 30 outros constructos. Por fim foram selecionados para leitura integral 44 estudos. Assim, procedeu-se então a análise do título e resumo dos 44 estudos restantes, sendo selecionados todos esses estudos para leitura completa.

Nesta etapa os artigos foram analisados quanto a eficácia dos fármacos antiobesidade; descrição e definição em relação aos conceitos principais mensurados pelo presente estudo, como obesidade e sobrepeso; benefícios da terapêutica farmacológica para melhor controle da obesidade; descrição dos tratamentos clínicos convencionais para tratamento da obesidade (NILSON *et al.*, 2020). O excesso de peso acomete mais de 50% dos brasileiros (NILSON *et al.*, 2020), de acordo com a Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde em 2014, 52,5% da população adulta do Brasil sofre com essa situação. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2015, a prevalência de sobrepeso entre adultos do sexo feminino e sexo masculino foi de 58,2%, e 55,6%, respectivamente (PEREIRA *et al.*, 2017). Sobre a obesidade no Brasil, sua prevalência foi de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016, segundo dados do Ministério da Saúde (PEREIRA *et al.*, 2017). A obesidade é um problema de saúde pública cuja prevalência triplicou nos últimos 45 anos (OMS, 2021). Em 2015, aproximadamente 604 milhões de adultos (12%) do mundo apresentavam obesidade (TREMMELE *et al.*, 2017). Essa patologia está relacionada a altos gastos no setor de saúde (TREMMELE *et al.*, 2017), prioritariamente devido às práticas terapêuticas que envolve uma patologia crônica, devido sua assistência multidisciplinar e integral que deve ser estabelecida, assim como pelo absenteísmo e diminuição da empregabilidade (OCDE, 2019). Atualmente, cinco medicamentos antiobesidade, sendo eles a liraglutida, orlistat, naltrexona/bupropiona, fentermina/topiramato e semaglutida, aprovados para uso a longo prazo pela Food US Food e DrugAdministration (FDA) para tratamento de adultos com IMC  $\geq 30$  ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> com pelo menos uma comorbidade associada ao peso (WILLIAMS, 2020).

**Liraglutida:** É um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), aprovado para controle crônico do peso corporal. O GLP-1 é um hormônio secretado pelas células L intestinais, que caestímulo dependente de glicose para secreção de insulina, retardo do esvaziamento gástrico e supressão do apetite (DRUCKER, 2018). Para controle da obesidade, a dosagem começa em 0,6 mg/dia sendo titulada até 3,0 mg/dia (WHITTEN, 2016). A liraglutida possui eficácia comprovada para perda de peso corpóreo crônico em muitos estudos, incluindo um de fase 2 e quatro estudos fase 3a, randomizados e multicêntricos de grande escala denominados Satietyand Clinical Adiposity- LiraglutideEvidence - SCALE (PI-SUNYER *et al.*, 2015; DAVIES *et al.*, 2015; BLACKMAN *et al.*, 2016), SCALE ObesityandPrediabetesandScale-Maintenance (WADDEN *et al.*, 2013), SCALE-Diabetes incluiu pacientes com diabetes tipo 2 (DAVIES *et al.*, 2015) e SCALE SleepApnea analisaram aqueles com apneia obstrutiva do sono. (BLACKMAN *et al.*, 2016).

Em todos esses estudos, a liraglutida gerou perda de peso média de 5,2 kg subtraída do placebo em um ano, com 63% dos participantes atingindo perda de peso igual ou superior a 5%, que incluiu 34% atingindo perda maior ou igual a 10% (KHERA *et al.*, 2016). A liraglutida, comparada ao placebo, foi associada a reduções de 15,7 mg/dL na glicemia de jejum, 0,5% na hemoglobina glicada e 2,8 mmHg na pressão arterial sistólica (KHERA *et al.*, 2018). Alguns estudos também demonstraram diminuição das taxas lipídicas em jejum (PI-SUNYER *et al.*, 2015; BLACKMAN *et al.*, 2016; KHERA *et al.*, 2018). Outros estudos já demonstram que a terapia com GLP-1 diminui uma média de peso corporal de 3,2 kg e melhora o controle glicêmico (redução de hemoglobina glicada em aproximadamente 1%), nível de colesterol e pressão arterial (JORDAN *et al.*, 2014).

**Orlistat:** Inibidor da lipase gástrica e pancreática e diminui absorção de gordura da alimentação em até 30% (HENNESS, 2006). Nos Estados Unidos da América, foi aprovado inicialmente como terapia adjuvante em dietas hipocalóricas e para elevar a prática de exercício físico (KIM *et al.*, 2020). É o único fármaco antiobesidade aprovado pela FDA para adolescentes (12 a 17 anos de idade), estando disponível na apresentação de 120 mg ou 60 mg, ambos tomados três vezes/dia acompanhando refeições que tenham gordura (CHAO *et al.*, 2020). Diversos ensaios clínicos randomizados analisaram seu efeito comparando-o ao placebo por período superior ou igual a um ano

(KHERA *et al.*, 2016; 2018). Esse fármaco, associado às alterações do estilo de vida, gerou perda ponderal média de 2,6 kg subtraída do placebo em um ano; 45% dos participantes atingiram perda de peso maior ou igual a 5%, que incluiu 20% com perda maior ou igual a 10% (KHERA *et al.*, 2016).

Uma metanálise evidenciou que em um ano, orlistat, comparado ao placebo, foi associado à redução da glicemia de jejum em 8,0 mg/dL e diminuição da hemoglobina glicada em 0,4% (KHERA *et al.*, 2018). Também resultou em redução de 8,7 mg/dL no colesterol LDL, 1,7 mm/Hg na pressão arterial sistólica e 1,6 mm/Hg na pressão arterial diastólica (CHAO *et al.*, 2020). Assim, um dos maiores e mais longos ensaios de orlistat, conhecido como XENical na Prevenção do Diabetes em Indivíduos Obesos (XENDOS), foi um estudo duplo-cego que durou quatro anos, onde 3.305 indivíduos com obesidade foram aleatoriamente designados para mudar o estilo de vida, associado ao uso de 120 mg de orlistat ou placebo três vezes/dia (TORGERSON *et al.*, 2004).

Logo, no estudo XENDOS, a perda de peso média foi significativamente maior com uso do orlistat em relação ao placebo - 5,8 kg e 3 kg respectivamente (TORGERSON *et al.*, 2004). Além disso, a incidência cumulativa de diabetes foi de 6,2% nos participantes tratados com orlistat, sendo significativamente menor em relação aos 9% do grupo placebo (HEYMSFIELD *et al.*, 2000). Isso correspondeu a uma diminuição de risco de 37,3% (CHAO *et al.*, 2020). Uma meta-análise que analisou trinta e três ensaios clínicos randomizados apresentou uma redução média no peso corporal de 2,12 kg, embora a duração da terapia tenha variado de dois meses a três anos (SAHEBKAR *et al.*, 2017).

**Naltrexona/Bupropiona:** A naltrexona e bupropiona foram aprovadas pelo FDA como medicamentos individuais antes da aprovação do medicamento combinado para controle do peso crônico. A naltrexona, um antagonista opioide, foi originalmente aprovada para tratar dependência por álcool e opioides (KRYSTAL *et al.*, 2001). A bupropiona, um antidepressivo e inibidor de recaptação de norepinefrina e dopamina, foi aprovada para depressão, transtorno afetivo sazonal e para cessação do tabagismo (FOLEY, 2006).

Na combinação há 8 mg de naltrexona e 90 mg de bupropiona. A dosagem inicia com uso de um comprimido pela manhã por uma semana, posteriormente na segunda semana, é adicionado o uso de um comprimido à noite. Assim, inclui um comprimido por semana até alcançar dois comprimidos usados duas vezes ao dia na semana 4, para manutenção de dose diária total de 32 mg de naltrexona e 360 mg de bupropiona (GREENWAY *et al.*, 2009). A resposta ao tratamento com naltrexona/bupropiona deve ser mensurada após 12 semanas na dose de manutenção e descontinuada se perda de peso igual ou maior que 5% não seja atingida. A combinação dessas substâncias é feita com objetivo de atuação sinérgica nos circuitos de dopamina do hipotálamo e mesolímbico com objetivo principal de supressão do apetite embora o mecanismo de sua ação combinada não seja claro (GREENWAY *et al.*, 2009).

Acredita-se que ambas as drogas manifestam um efeito sinérgico na supressão dos centros de fome localizados no hipotálamo. Em um estudo de fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 1.742 pacientes, a alteração média no peso corporal foi de menos 6,1% em comparação a menos 1,3% no grupo placebo (GREENWAY *et al.*, 2010). A eficácia da naltrexona/bupropiona foi testada no programa ContraveObesityResearch (COR), que incluiu quatro ensaios de fase 3 com duração de 56 semanas, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. COR-I (GREENWAY *et al.*, 2010), COR-II (APOVIAN *et al.*, 2013), e COR-modificação comportamental - BMOD (WADDEN *et al.*, 2011) focavam na redução de peso diante da obesidade não complicada ou obesidade com hipertensão controlada e/ou dislipidemia (KHERA *et al.*, 2016). COR-Diabetes avaliou pacientes com sobrepeso/obesidade e diabetes tipo 2 (HOLLANDER *et al.*, 2013).

Nos quatro estudos, a perda de peso corpórea diminuída do placebo foi de 5 kg e 55% dos participantes conseguiram uma perda de peso igual ou maior a 5%, incluindo 30% que perderam peso igual ou maior que 10% (KHERA *et al.*, 2016).

**Fentermina/Topiramato:** A fentermina e topiramato foram aprovados pelo FDA como medicamentos individuais antes da aprovação do produto combinado para controle de peso crônico em 2012. A fentermina é um anorexígeno de amina simpaticomimética aprovado em 1959 para tratar obesidade a curto período - inferior a três meses (SINGH, 2015). O topiramato é um antiepiléptico que modifica canais de sódio e cálcio e tem como alvo as vias mediadas pelo ácido gama-aminobutírico (SINGH, 2015). O uso do topiramato também é aprovado para o tratamento da epilepsia e profilaxia da enxaqueca. O mecanismo exato de ação para perda de peso não é totalmente elucidado (SHIN, 2013). Essa combinação é iniciada com dose de 3,75 mg de fentermina e 23 mg de topiramato, uma vez ao dia pela manhã, ampliada para dose recomendada de 7,5 mg/46 mg (SHIN, 2013). A dose pode ser ampliada para 15 mg/92 mg se perda de peso de 3% não for alcançada após uso por doze semanas. O medicamento deve ser descontinuado após doze semanas se perda de peso de 5% não for alcançada após alcançar 15 mg/92 mg (CHAO *et al.*, 2020).

A eficácia da perda ponderal de fentermina/topiramato foi evidente em quatro estudos fase 3, estudos EQUATE (ARONNE *et al.*, 2013), EQUIP (ALLISON *et al.*, 2012), CONQUER (GADDE *et al.*, 2011) e SEQUEL (GARVEY *et al.*, 2012). Em uma meta-análise, que durou um ano, houve perda de peso diminuída do placebo de 8,8 kg com uso dessa combinação, com 74% dos participantes com perda de peso igual ou superior a 5%, incluindo 54% desses, que atingiram uma perda de peso maior ou igual a 10% (KHERA *et al.*, 2016). A medicação produziu uma diminuição subtraída do placebo de 4,2 mg/dL no LDL e aumento de 2,2 mg/dL no HDL colesterol. O declínio na pressão arterial sistólica foi de 3,7 mm Hg e na pressão arterial diastólica foi de 1,4 mm Hg em relação ao placebo (KHERA *et al.*, 2018).

**Semaglutida:** Análogo do peptídeo-1 semelhante ao glucagon de ação prolongada, aprovado pelo FDA e pela EMA para tratamento do diabetes tipo 2 e está disponível para administração por via subcutânea, sendo aplicada uma vez por semana ou através da administração oral utilizada uma vez por dia (KUSHNER *et al.*, 2020). Assim, dois grandes estudos de doenças cardiovasculares de fase 3a conduzidos para investigar os efeitos da semaglutida subcutânea e oral nos desfechos cardiovasculares maiores em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular (HUSAIN *et al.*, 2019). Um estudo fase 2 com uso de semaglutida injetável em pacientes obesos foi concluído, cujos participantes que receberam semaglutida 0,4 mg ao dia tiveram perda de peso em 13,8% comparando aos 7,8% para liraglutida 3,0 mg/dia e redução do peso em 2,3% comparado ao placebo (O'NEIL *et al.*, 2018).

Os estudos clínicos fase 3 de semaglutida por via subcutânea para pacientes com sobrepeso ou obesidade, chamados coletivamente de ensaios do efeito do tratamento da semaglutida em pessoas com obesidade (STEP), estão atualmente em andamento (KUSHNER *et al.*, 2020). Um estudo de resultados cardiovasculares, o estudo SemaglutideEffectson Cardiovascular Outcomes in People withOverweightorObesity (SELECT), também está em andamento (RYAN *et al.*, 2020).

**Tirzepatida:** Polipeptídeo inibidor gástrico/agonista GLP-1, sendo outro fármaco antiobesidade em testes atualmente nos estudos fase 3. Está em andamento um estudo fase 3 de resultados de doenças cardiovasculares com uso dessa medicação em portadores de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica (PILITSI *et al.*, 2019; DE SOUSA GUIMARÃES *et al.*, 2022). Outros medicamentos que estão sendo avaliados para obesidade em ensaios clínicos de fase 3 incluem setmelanotida (agonista do receptor de melanocortina-4) e exenatida (análogo de GLP-1). Mas ainda não há dados em relação ao desfecho de doenças cardiovasculares associados ao uso desses

fármacos (PILITSI *et al.*, 2019; DE SOUSA GUIMARÃES *et al.*, 2022).

## CONCLUSÃO

As medicações antiobesidade liraglutida, orlistat, naltrexona/bupropiona, fentermina/topiramato e semaglutida, são eficazes para a perda de peso crônica, de acordo com diversos estudos conceituados em relação ao tema, além de serem efetivos na redução de desfechos cardiovasculares negativos, já que diminuem as complicações relacionadas à obesidade e os fatores de risco do paciente de forma significativa. Nesse sentido, estudos adicionais em desenvolvimento e futuros, corroboram para uma melhor análise dos efeitos colaterais, cardiovasculares e eficácia dos fármacos antiobesidade.

## REFERÊNCIAS

- ALLISON DB, Gadde KM, Garvey WT, *et al.* Fentermine/topiramate de liberação controlada em adultos severamente obesos: um ensaio controlado randomizado (EQUIP). *Obesidade (Silver Spring)*. 2012; 20:330-42.
- APOVIAN, Caroline M. *et al.* A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*, v. 21, n. 5, p. 935-943, 2013.
- ARONNE LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Avaliação de fentermina e topiramato versus fentermina/topiramato de liberação estendida em adultos obesos. *Obesidade (Silver Spring)*. 2013; 21:2163-71.
- BLACKMAN A, Foster G, Zammit G, *et al.* Efeito de liraglutide 3,0 mgs em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva moderada ou severa do sono: o teste clínico randomizado scale Sleep Apnea. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40:1310-9.
- CHAO AM, Wadden TA, Berkowitz RI, Quigley K, Silvestry F. O risco de complicações cardiovasculares com os atuais medicamentos para obesidade. *Especialista Opin Drug Saf*. 2020 Set; 19(9):1095-1104. doi: 10.1080/14740338.2020.1806234.
- DAVIES MJ, Bergenstal R, Bode B, *et al.* Eficácia da liraglutida para perda de peso entre pacientes com diabetes tipo 2: o ensaio clínico randomizado de diabetes SCALE. *JAMA*. 2015; 314:687-99.
- DE SOUSA GUIMARÃES, Bernardo Carneiro *et al.* Evidências científicas sobre o uso de tirzepatida como tratamento da obesidade: Scientific evidence on the use of tirzepatide as the treatment of obesity. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 4, p. 13632-13643, 2022.
- DRUCKER DJ, 50. Mecanismos de ação e aplicação terapêutica do peptídeo-1 em forma de glucagon. *Metab celular*. 2018; 27:740-56.
- FOLEY KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: farmacologia e aplicações terapêuticas. *Especialista Rev Neurother*. 2006; 6:1249-65.
- GADDE KM, Allison DB, Ryan DH, *et al.* Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated asarbidities in overweight and obese adults (CONQUER): um ensaio randomizado, controlado por placebo, fase 3. *The Lancet*. 2011; 377:1341-52.
- GARVEY WT, Ryan DH, Look M, *et al.* Dois anos sustentados perda de peso e benefícios metabólicos com fentermina/topiramato de liberação controlada em adultos obesos e com sobrepeso (SEQUEL): um estudo de extensão randomizado, controlado por placebo, fase 3. *Sou J Clin Nutr*. 2012; 95:297-308.
- GREENWAY FL, Fujioka K, Plodkowski RA, *et al.* Efeito da naltrexona mais bupropiona na perda de peso em adultos com sobrepeso e obesos (COR-I): um estudo de fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *The Lancet*. 2010; 376 :595-605.
- GREENWAY FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, *et al.* Projeto racional de um medicamento combinado para o tratamento da obesidade. *Obesidade (Silver Spring)*. 2009; 17:30-9
- HENNESS S, Perry CM. Orlistat: uma revisão de seu uso no manejo da obesidade. *Drogas*. 2006; 66:1625-56.
- HEYMSFIELD SB, Segal KR, Hauptman J, *et al.* Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1321-6.
- HODA C Kadouh AA. Paradigmas atuais na etiologia da obesidade. *Técnicas em Endoscopia Gastrointestinal*. 2017; 19 (1):2-11. doi: 10.1016/j.tgie.2016.12.001.
- HOLLANDER P, Gupta AK, Plodkowski R, *et al.* Effects of naltrexone sustain-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36:4022-9.
- HUSAIN M, Birkenfeld AL, Donsmark M, *et al.* Semaglutide oral e desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2. *N Engl J Med*. 2019; 381:841-51.
- JORDAN J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N. Efeitos cardiovasculares de fentermina e topiramato: uma nova combinação de drogas para o tratamento da obesidade. *J Hypertens*. 2014; 32:1178-1188.
- KHERA R, Murad MH, Chandar AK, *et al.* Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315:2424-34.
- KHERA R, Pandey A, Chandar AK, *et al.* Effects of weight-loss medications on cardiometabolic risk profiles: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterologia*. 2018; 154:1309-19. E7.
- KIM, Seongkyu *et al.* Anti-obesity effect with reduced adverse effect of the co-administration of mini-tablets containing orlistat and mini-tablets containing xanthan gum: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 591, p. 119998, 2020.
- KRYSTAL JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA; Assuntos dos Veteranos Naltrexone Cooperative Study 425 Group. Naltrexona no tratamento da dependência de álcool. *N Engl J Med*. 2001; 345(24):1734-1739.
- KUSHNER RF, Calanna S, Davies M, *et al.* Semaglutide 2.4 mgs para o tratamento da obesidade: elementos-chave dos ensaios STEP 1 a 5. *Obesidade (Silver Spring)*. 2020; 28:1050-61.
- MBOGORI, Teresia *et al.* Transição nutricional e dupla carga de desnutrição na África: um estudo de caso de quatro países selecionados com diferentes desenvolvimentos econômico e social. *OBJETIVOS Saúde Pública*, v. 7, n. 3, p. 425, 2020.
- MELONI AR, DeYoung MB, Lowe C, Parkes DG. Secreção de insulina ativada pelo receptor de GLP-1 das células β pancreáticas: mecanismo e dependência de glicose. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15 :15-27.
- NILSON, Eduardo Augusto Fernandes *et al.* Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 44, p. e32, 2020.
- O'NEIL PM, Birkenfeld AL, McGowan B, *et al.* Eficácia e segurança da semaglutida em comparação com liraglutida e placebo para perda de peso em pacientes com obesidade: um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo e controlado ativo, variando de dose, fase 2. *The Lancet*. 2018; 392:637-49.
- Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). O pesado fardo da obesidade: a economia da prevenção. *Estudos de Políticas de Saúde da OCDE*. Paris: Publicação da OCDE; 2019.
- PEREIRA Miranda, Emile *et al.* Overweight and obesity associated with higher depression prevalence in adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 36, n. 3, p. 223-233, 2017.
- PILITSI E, Farr OM, Polyzos SA, *et al.* Farmacoterapia da obesidade: medicamentos disponíveis e medicamentos sob investigação. *Metabolismo*. 2019; 92:170-92.
- PI-SUNYER X, Astrup A, Fujioka K, *et al.* Um ensaio randomizado e controlado de 3,0 mg de liraglutida no manejo do peso. *N Engl J Med*. 2015; 373:11-22.
- RIAZ, Haris *et al.* Associação entre obesidade e desfechos cardiovasculares: revisão sistemática e meta-análise de estudos de

- randomização mendeliana. Rede JAMA aberta, v. 1, n. 7, p. e183788-e183788, 2018.
- RYAN DH, Lingvay I, Colhoun HM, *et al.* SELECT (efeitos semaglutida sobre desfechos cardiovasculares em pessoas com sobrepeso ou obesidade) racionalidade e design. *Am Heart J.* 2020; Na imprensa.
- SAHEBKAR A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, *et al.* Efeito do orlistat nos lipídios plasmáticos e no peso corporal: uma revisão sistemática e meta-análise de 33 ensaios clínicos randomizados. *Pharmacol Res* 2017; 122 :53-65.
- SHIN, Jin Hee; GADDE, Kishore M. Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia™) combination for the treatment of obesity. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, p. 131-139, 2013.
- SINGH J, Kumar R. Phentermine-topiramate: Primeira droga combinada para obesidade. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015; 5:157-158.
- TORGERSON, Jarl S. *et al.* XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Clinical Diabetology*, v. 5, n. 2, p. 95-104, 2004.
- TREMMELE, Maximilian *et al.* Carga econômica da obesidade: uma revisão sistemática da literatura. *Revista internacional de pesquisa ambiental e saúde pública*, v. 14, n. 4, p. 435, 2017.
- WADDEN TA, Foreyt JP, Foster GD, *et al.* Perda de peso com terapia de combinação de naltrexona SR/bupropion SR como um adjunto à modificação de comportamento: o ensaio COR-BMOD. *Obesidade (Silver Spring)*. 2011; 19:110-20.
- WADDEN TA, Hollander P, Klein S, *et al.* Manutenção de peso e perda de peso adicional com liraglutida após perda de peso induzida por dieta de baixa caloria: o estudo randomizado scale Maintenance. *Int J Obes.* 2013; 37:1443-51.
- WATERS, Elizabeth *et al.* Cluster randomised trial of a school-community child health promotion and obesity prevention intervention: findings from the evaluation of fun 'n healthy in Moreland!. *BMC public health*, v. 18, n. 1, p. 1-16, 2018.
- WHITTEN, J. Suzin. Liraglutide (Saxenda) for weight loss. *American family physician*, v. 94, n. 2, p. 161-166, 2016.
- WILLIAMS DM, Nawaz A, Evans M. Terapia medicamentosa na obesidade: uma revisão dos tratamentos atuais e emergentes. *Diabetes Ter.* 2020; 11 :1199-1216.

\*\*\*\*\*