

Capítulo 1

AVANÇOS E PERSPECTIVAS DOS MEDICAMENTOS ANTIOBESIDADE

LUCAS MIRANDA CAPÓSSOLI¹
KAIO SANTANA ANAEL DA CONCEIÇÃO¹
JOÃO CARLOS RAMOS-DIAS²

1. Discente - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP)
2. Docente - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP)

Palavras-chave: Medicamentos antiobesidade; Obesidade; Manejo da obesidade

INTRODUÇÃO

Segunda a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como uma doença complexa e multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, podendo ocasionar impactos negativos na saúde (WHO, 2021). Seu diagnóstico em adultos é atribuído a valores de Índice de Massa Corporal (IMC) superiores a 30kg/m² (WHO, 2021). Já para jovens com idade entre cinco e 19 anos, o diagnóstico é determinado com base em valores de IMC que excedem dois desvios padrão da média para a respectiva idade e sexo (WHO, 2021).

Um grande estudo publicado em 2024 revelou que, em 2022, mais de um bilhão de pessoas no mundo apresentavam obesidade, superando as projeções da *World Obesity Federation*, que indicavam que esse marco somente seria alcançado em 2030 (NCD-RISC, 2024; WOF, 2022). Isso significa que, uma em cada oito pessoas no mundo está obesa, totalizando cerca de 878 milhões de adultos, dos quais aproximadamente 504 milhões são mulheres e 374 milhões são homens, além de 160 milhões de crianças e adolescentes afetados, incluindo aproximadamente 65 milhões de meninas e 95 milhões de meninos (NCD-RISC, 2024). Estima-se que no Brasil 20,3% da população adulta possua essa condição (VIGITEL, 2020).

A obesidade representa um dos principais fatores de risco para diversas comorbidades, tais como: diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial (HA), doença coronariana, acidente vascular encefálico (AVE), dislipidemia, algumas formas de câncer, dentre outras condições (WHO, 2021). Dessa forma, essa doença pode resultar em uma redução de cinco a 20 anos na expectativa de vida dessas pessoas (MULLER, 2022).

Com o crescente aumento da prevalência global da obesidade e uma expectativa de crescimento ainda maior nos próximos anos, tem-se notado um avanço significativo nos estudos relacionados aos medicamentos antiobesidade (MULLER, 2022; WHO, 2021). Assim, o presente trabalho de revisão tem como objetivo analisar as perspectivas e os avanços dos medicamentos antiobesidade na literatura atual.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura a respeito dos medicamentos antiobesidade, conduzida no período de março a maio de 2024 por meio de pesquisas efetuadas nas seguintes bases de dados científicas: Google Scholar, PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Scopus, *Web of Science* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores: “obesidade”, “medicamentos antiobesidade” e “avanços”.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2010 a 2024, com maior foco para artigos de 2020 a 2024; que abordavam as temáticas propostas pela pesquisa e disponibilizados na íntegra. Foram incluídos artigos científicos, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e relatórios oficiais.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; disponibilizados na forma de resumo; que não abordavam diretamente a proposta estudada; ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura minuciosa para a compilação dos dados e, após isso, organizados de forma a fornecer uma síntese clara e abrangente de cada estudo. A análise foi realizada de forma qualitativa e os resultados estão apresentados em forma descritiva. Ao final obtivemos uma

amostra de 17 referências consideradas pertinentes para confecção do presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, a estratégia mais efetiva na redução de peso é a cirurgia bariátrica, que proporciona uma perda ponderal média de 30%, além de resultar em uma queda de 30% na mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares e de 23% em casos de câncer (BESHIR, 2023; MULLER, 2022). Entretanto, devido à elevada prevalência de obesidade na população, a cirurgia é incapaz de suprir tal demanda, havendo, portanto, critérios específicos para sua realização (MULLER, 2022). No Brasil, a cirurgia bariátrica é recomendada para indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, que apresentem um IMC ≥ 40 kg/m², ou ≥ 35 kg/m² se acompanhado de pelo menos uma comorbidade grave relacionada à obesidade. Além disso é necessário um registro médico atestando a persistente dificuldade do paciente em emagrecer ou manter a perda de peso, mesmo após intervenções médicas não farmacológicas e farmacológicas ao longo de um período mínimo de dois anos (ABESO, 2016).

O uso de medicamentos antiobesidade tem ganho notável destaque na atualidade, sendo indicado geralmente para pessoas com IMC ≥ 30 kg/m². Porém, também podem ser utilizados em casos de IMC ≥ 25 kg/m² ou ≥ 27 kg/m², associado a algum agravo à saúde, como DM2, HA, hiperlipidemia, gota, apneia obstrutiva do sono e outros; ou em situações em que as mudanças de hábitos de vida tiveram resultados insatisfatórios na redução ponderal (ABESO, 2016). Alcançar uma perda de peso total de 5% em um período de três a seis meses, com uma redução de pelo menos 1% do peso corporal por mês, caracteriza a eficácia de uma intervenção terapêutica (ABESO, 2010).

Ao longo dos anos, diversos medicamentos antiobesidade foram retirados do mercado (MULLER, 2022). Isso foi atribuído à falta de segurança e tolerabilidade a longo prazo, assim como efeitos adversos significativos incluindo riscos cardiovasculares, câncer, abuso, dependência e suicídio; e ainda a incapacidade de alcançar redução ponderal desejada (CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022). Exemplos desses fármacos são a Fenfluramina - classe dos anticonvulsivantes que inibe a recaptação e estimula a liberação de serotonina, aprovada em 1996, mas retirada no mesmo ano por conta de efeitos adversos; a Lorcaserina, um agonista do receptor serotoninérgico aprovada em 2012, mas retirada em 2020 devido aumento de risco oncológico; a Sibutramina, uma droga inibidora de recaptação de serotonina e noradrenalina, aprovada em 1997, mas retirada em 2010 pela FDA devido acréscimo de risco cardiovascular (MULLER, 2022; TCHANG, 2021). Vale ressaltar que no Brasil a Sibutramina foi retirada do mercado em 2011, mas por ser considerada segura em pessoas sem doença cardiovascular, voltou a ser comercializada em 2014, com a necessidade de um receituário especial (receituário azul categoria B2), mais a assinatura de um termo de responsabilidade em três vias (uma do paciente, uma da farmácia e outra do médico prescritor) (ABESO, 2016; DUARTE, 2020; MARCON, 2022).

Atualmente, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprova os seguintes medicamentos antiobesidade: Liraglutida 3 mg (Saxenda®), Fentermina, Fentermina-Topiramato (Qsymia®), Orlistate (Xenical®), Semaglutida 2,4mg (Wegovy®), Setmelanotida (IMCIVREE®), Naltrexona-Bupropiona (Contrave®) e Tirzepatida (Zepbound®) (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021).

Já os medicamentos antiobesidade aprovados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na atualidade, são a Sibutramina (Biomag®, Redulip®, Sibus®, dentre outros), Orlistate (Xenical® e Lipi-block®), Liraglutida 3mg (Saxenda®), Naltrexona-Bupropiona (Contrave®) e Semaglutida 2,4 mg (Wegovy®), este último ainda não disponível no mercado (ABESO 2016; BRASIL, 2023; COUTINHO, 2024; MARCON, 2022).

A maioria desses fármacos levam a uma redução ponderal média de 3 a 7%, enquanto outros podem chegar em média de 15% (Semaglutida 2,4 mg) ou mais (Tirzepatida) (BESHIR, 2023; MULLER, 2022; SON, 2020). Dessa forma, ainda demonstram eficácia reduzida quando comparados com a cirurgia bariátrica (MULLER, 2022). Também devemos destacar que, embora eficazes, ainda há preocupações quanto ao uso desses medicamentos devido a potenciais efeitos colaterais, baixa eficácia em longo prazo e custo elevado (ASHOUR, 2023; BESHIR, 2023).

Além dos medicamentos globalmente aprovados mencionados anteriormente, muitas vezes são utilizados outros fármacos para o tratamento da obesidade de maneira *off-label* (ABESO, 2016; BESHIR, 2023). Isso inclui medicamentos usualmente prescritos para controlar o diabetes, como a metformina, a zonisamida; os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT-2) e alguns agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) (BESHIR, 2023; TCHANG, 2021). Exemplo deste último é Semaglutida 1mg (Ozempic®), o qual ganhou destaque nas mídias recentemente devido a sua capacidade de perda ponderal e pela diminuição do risco cardiovascular em pacientes com DM2 (BESHIR, 2023).

Os medicamentos antiobesidade podem agir através de vias centrais ou periféricas, ou

até mesmo em ambas (MULLER, 2022). A Fentermina é uma amina simpaticomimética que amplifica a liberação de noradrenalina, e foi aprovada para uso a curto prazo em 1959 pela FDA, sendo um dos fármacos antiobesidade mais antigos (BESHIR, 2023; TCHANG, 2021). A perda ponderal média após 28 semanas de tratamento foi de 4,4% (TCHANG, 2021). Possui como efeitos colaterais: cefaleia, náuseas, taquicardia, aumento de pressão arterial, insônia, vertigem, ansiedade e alterações intestinais (BESHIR, 2023).

O Orlistate é um inibidor de lipases estomacais, intestinais e pancreática, sendo outorgado para uso em longo prazo pela FDA em 1999 (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). Após seis e 12 meses de tratamento, observou-se uma redução de 5 a 6% e de 9 a 10% do peso total, respectivamente (MULLER, 2022). Como efeitos colaterais pode haver incontinência fecal, necessidade de urgência para evacuação, desconforto e dor abdominal, esteatorreia, evacuação oleosa e vazamento retal (CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021).

A utilização combinada de Fentermina-Topiramato para a obesidade foi aprovada pela FDA em 2012 com o objetivo de controle ponderal por tempo prolongado (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). O Topiramato é um anticonvulsivante que atua como um modulador do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) (BESHIR, 2023; MULLER, 2022). Após seis meses de tratamento, houve uma redução do peso total de 9%, enquanto após 12 meses a diminuição foi de 10 a 11% (MULLER, 2022). Os efeitos colaterais associados a este medicamento englobam cefaleia, fadiga, náuseas, taquicardia, aumento de pressão arterial, insônia, vertigem, dificuldade de concentração, disgeusia, ansiedade e alterações intestinais (BESHIR, 2023; MULLER

2022; TCHANG, 2021). Este medicamento não é recomendado em pacientes com HA não controlada (CHAKHTOURA, 2023).

A FDA aprovou o emprego de Liraglutida 3mg para uso em longo prazo nos adultos obesos em 2014, e para jovens de 12 a 17 anos em 2020 (MULLER, 2022; TCHANG, 2021). Este foi o primeiro fármaco da classe de agonistas do receptor GLP-1, originalmente desenvolvidos para o tratamento de diabetes, aprovado pela agência para o combate à obesidade (MULLER, 2022). A redução ponderal média após seis e 12 meses de tratamento foi de 7 a 8% (MULLER, 2022). Os principais efeitos colaterais são cefaleia, náusea, vômito, diarreia e constipação (CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022; TCHANG, 2021).

A combinação Naltrexona-Bupropiona foi aprovada para uso prolongado pelo FDA em 2014 (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). A Naltrexona é um antagonista opioide, já a bupropiona é um antidepressivo pertencente a classe dos inibidores de recaptção de noradrenalina e dopamina (BESHIR, 2023; MULLER, 2022). Seu uso está relacionado com uma perda ponderal média de 4 a 5% após seis meses e de 5 a 6% após 12 meses de tratamento (MULLER, 2022). Possíveis efeitos colaterais são: aumento de pressão arterial, náuseas, vômitos, alterações gastrointestinais, xerostomia, vertigem e insônia (CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022; TCHANG, 2021).

A Sibutramina provoca a inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina, estando associada a uma perda ponderal média de 5 a 10% (MARCON, 2022). É contraindicada caso o paciente possua diabetes associado a um fator de risco cardiovascular, ou possua alguma doença cardiovascular estabelecida (ABESO, 2016).

Está associada a possíveis aumentos na frequência cardíaca e pressão arterial (ABESO, 2016).

O Setmelanotide é um agonista do receptor de melanocortina 4 (MC4) aprovado pela FDA em 2020 (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). Este medicamento é utilizado em casos de obesidade devido a síndromes monogênicas, como na deficiência no gene receptor da leptina (LEPR), pró-opiomelanocortina (POMC) ou pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 1 (PCSK1) (CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). A redução ponderal média após tratamento com Setmelanotide varia conforme a síndrome que o indivíduo possui, podendo chegar a uma redução $\geq 10\%$ (MULLER, 2022). Possíveis efeitos colaterais são cefaleia, náusea, vômito, alterações gastrointestinais, reações no local da injeção e hiperpigmentação (CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021).

O uso de Semaglutida 2,4mg para indivíduos com obesidade que têm pelo menos uma circunstância associada ao peso (DM2, hipercolesterolemia ou HA), foi admitido pela FDA em 2021 e pela ANVISA em 2023 para uso em longo prazo (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022; TCHANG, 2021). É o segundo representante da classe dos agonistas do receptor GLP-1 aprovado pelas agências (MULLER, 2022). Este é um dos medicamentos antiobesidade mais recentemente aprovados, reduzindo em média de 11 a 12% do peso total em seis meses, além de 15% após 68 semanas de tratamento (MULLER, 2022). Os principais efeitos colaterais são cefaleia, náusea, vômito, diarreia e constipação (CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022; TCHANG, 2021).

A Tirzepatida é uma dupla agonista dos receptores GLP-1 e peptídeo inibidor gástrico (GIP), sendo aprovada pela FDA em 2022 para

uso no diabetes, e em 2023 para a obesidade (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023). Em testes com uso de dose máxima de 15mg, a Tirzepatida alcançou uma redução de aproximadamente 23% do peso total (CHAKHTOURA, 2023). Como efeitos adversos temos cefaleia, náusea, vômito, diarreia, constipação e dor abdominal (CHAKHTOURA, 2023).

Medicamentos antiobesidade mais seguros e eficazes estão em desenvolvimento (BESHIR, 2023). Podemos citar a Retatrutida, um triplo agonista dos receptores GIP, GLP-1 e glucagon; o Orforglipron, um fármaco inovador por se tratar de um agonista do receptor GLP-1 utilizado via oral que apresentou resultados importantes quanto à perda de peso em fase de teste; a Survodutida, um agonista duplo de GLP-1 e glucagon, atualmente em fase 2, a qual tem demonstrado uma perda ponderal média de 15% em 46 semanas com potencial impacto na redução de gordura hepática; e o Beiglutide, um agonista do receptor GLP-1 com 100% de homologia com o GLP-1 humano (BESHIR,

2023; ROUX, 2024). Além disso, terapias celulares e gênicas também estão sendo estudadas para o tratamento da obesidade (BESHIR, 2023).

CONCLUSÃO

O enorme crescimento da obesidade no mundo é uma realidade avassaladora, superando as projeções futuras e se manifestando no presente de forma alarmante. Este cenário tem gerado grande interesse sobre os medicamentos antiobesidade, enfatizando a necessidade de avanços relativos a esses fármacos. Entretanto, o desequilíbrio entre uma perda de peso satisfatória e a limitada eficácia e tolerabilidade em longo prazo da maioria desses medicamentos torna o desenvolvimento de novos fármacos antiobesidade ainda um grande desafio. Com os significativos avanços nesta área nos últimos anos e com importantes pesquisas e testes em curso, é possível que a eficácia desses medicamentos possa, eventualmente, superar a da cirurgia bariátrica em um futuro próximo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO. Atualização das diretrizes para o tratamento Farmacológico da obesidade e do sobrepeso. Posicionamento Oficial da ABESO/SBEM. ABESO, 2010. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Atualizacao-das-Diretrizes.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2024.

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 4ª edição. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2024.

ASHOUR, M.M. *et al.* Anti-Obesity Drug Delivery Systems: Recent Progress and Challenges. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 11, 2023. doi: 10.3390/pharmaceutics15112635.

BESHIR, S.A. *et al.* A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 31, n. 10, 2023. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101757.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação Medicamento nº 837. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatorio_837_liraglutida_obesidade.pdf. Acesso em: 07 de abr. 2024.

CHAKHTOURA, M. *et al.* Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *The Lancet*, v. 58, 2023. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101882.

COUTINHO, W. & HALPERN, B. Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. *Diabetology Metabolic Syndrome*, v. 16, n. 6, 2024. doi: 10.1186/s13098-023-01233-4.

DUARTE, A.P. *et al.* Uso de anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina no tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade: análise farmacológica e clínica. *International Journal of Health Management Review*, v. 6, n. 2, 2020. doi: 10.37497/ijhmreview.v6i2.210.

MARCON, G.M. & SANCHES, A.C. & VIRTUOSO, S. Atualizações sobre os medicamentos da Diretriz Brasileira de Obesidade: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 4, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i4.27139.

MULLER, T.D. *et al.* Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 21, n. 3, p. 201-223, 2022. doi: 10.1038/s41573-021-00337-8.

NCD-RISC. Ncd Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, v. 403, n. 10431, p. 1027-1050, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.

ROUX, P.C. *et al.* Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *The Lancet*, v. 12, n. 3, p. 162-173, 2024. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00356-X.

SON, J.W. & KIM, S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 44, n. 6, p. 802-818, 2020. doi: 10.4093/dmj.2020.0258.

TCHANG, B.G. *et al.* Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Endotext*, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>. Acesso em: 07 de abr. 2024.

VIGITEL. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2021/07/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco-1-2.pdf. Acesso em: 04 de abr. 2024.

WHO. World Health Organization. Draft recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, including targets. WHO Discussion Paper, 2021. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/obesity/who-discussion-paper-on-obesity---final190821.pdf>. Acesso em: 03 de abr. 2024.

WOF. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2022. WOF, 2022. Disponível em: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf. Acesso em: 03 de abr. 2024.