

Qual o impacto da terapêutica farmacológica na perda de peso em doentes com excesso de peso?

What is the impact of pharmacological therapy on weight loss in patients with overweight/obesity?

Dina Maria Amaral Medeiros

ORIENTADO POR: Diva Bizarro Figueiredo Melim

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

Porto, 2022



Resumo

A obesidade é uma doença crónica, de etiologia multifatorial, definida pela OMS como um acúmulo anormal/excessivo de gordura corporal que pode afetar a saúde dos indivíduos. O tratamento farmacológico, aliado a alterações de estilo de vida, destina-se a indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC entre 27 e 29,9 kg/m² e ≥ 1 comorbilidade associada, mas não constitui a cura da obesidade.

Vários fármacos foram demonstrando problemas relativamente à sua segurança. Relativamente aos fármacos aprovados por EMA, FDA e em Portugal, os doentes sob orlistato e associação NB apresentaram uma perda de peso moderada; o liraglutido, a longo prazo, demonstrou uma perda de peso de 5-15%, que melhorou as complicações associadas à obesidade. Existem fármacos aprovados em Portugal para outras condições, mas que podem provocar perda de peso; a fluoxetina apresentou um efeito modesto; a metformina apresentou um efeito ligeiro sobre o peso, sendo benéfica associada a insulinoaterapia; o semaglutido demonstrou maior probabilidade de alcançar uma perda de peso de $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ comparativamente ao liraglutido. Os GLP1-RA mostraram maior benefício quanto à redução de peso em relação a outros agentes antidiabéticos, sendo o efeito modesto para dulaglutido e o TPM produz perda de peso significativa, maiores reduções no IMC, no perímetro e na área de cintura. O liraglutido deve ser considerado a primeira escolha entre as 3 opções farmacológicas autorizadas na Europa.

Encontram-se sob investigação agentes promissores para a perda de peso, a associação de fármacos, a terapêutica farmacológica pós-CB e a farmacoterapia aliada a procedimentos e dispositivos endoscópicos.

Palavras-chave: Terapêutica farmacológica; perda de peso; excesso de peso; obesidade.

Abstract

Obesity is a chronic disease of multifactorial etiology, defined by WHO as an abnormal/excessive accumulation of body fat that can affect the health of individuals. Pharmacological treatment, coupled with lifestyle changes, is intended for individuals with BMI ≥ 30 kg/m² or BMI between 27 and 29.9 kg/m² and ≥ 1 associated comorbidity, but is not a cure for obesity.

Various drugs have been demonstrated to have problems regarding their safety. Regarding the drugs approved by EMA, FDA and in Portugal, patients on orlistat and NB combination showed moderate weight loss; liraglutide, in the long term, demonstrated a weight loss of 5-15%, which improved obesity-associated complications. There are drugs approved in Portugal for other conditions, but they can cause weight loss; fluoxetine showed a modest effect; metformin showed a mild effect on weight, being beneficial associated with insulin therapy; semaglutide showed a higher probability of achieving weight loss of $\geq 5\%$ and $\geq 10\%$ compared to liraglutide. GLP1-RAs showed greater benefit regarding weight reduction compared to other antidiabetic agents, with the effect being modest for dulaglutide and topiramate produces significant weight loss, greater reductions in BMI, waist circumference and waist area. Liraglutide should be

considered the first choice among the 3 pharmacological options authorized in Europe.

Promising agents for weight loss, combination drugs, post-CB pharmacological therapy, and pharmacotherapy combined with endoscopic procedures and devices are under investigation.

Keywords: Pharmacological therapy; weight loss; overweight; obesity.

Lista de siglas e acrónimos

CB - Cirurgia Bariátrica

DCV - Doenças Cardiovasculares

DM - Diabetes Mellitus

DNT - Doenças não transmissíveis

EMA - European Medicines Agency

FDA - Food and Drug Administration

GLP-1 - Glucagon-like-peptide-1

IMC - Índice de Massa Corporal

NB - Naltrexona/Bupropiom

NPY - Neuropeptídeo Y

OMS - Organização Mundial da Saúde

POMC - Pró-ópiomelanocortina

SNC - Sistema Nervosa Central

TPM - Topiramato

Sumário

Resumo	i
Abstract.....	iii
Lista de siglas e acrónimos.....	v
Introdução	1
Metodologia	3
Breve história.....	3
Fármacos aprovados pela EMA, pela FDA e em Portugal	4
Fármacos associados a perda ponderal, disponíveis em portugal e não aprovados para tratamento da obesidade	9
Discussão e Conclusões	14
Referências	16

Introdução

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode afetar a saúde dos indivíduos; é uma doença crónica, de etiologia multifatorial, que requer esforços continuados para ser controlada⁽¹⁾.

O índice de massa corporal (IMC) é frequentemente utilizado para classificar o excesso de peso (IMC compreendido entre 25 e 29,99 kg/m²) e a obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) em adultos⁽¹⁾. A causa principal da obesidade e do excesso de peso é um desequilíbrio energético entre a energia consumida e a gasta. Um elevado IMC constitui um relevante fator de risco para doenças não transmissíveis (DNT), como as doenças cardiovasculares (DCV) (principalmente doenças cardíacas e acidente vascular cerebral), a Diabetes Mellitus (DM), distúrbios musculoesqueléticos e alguns tipos de cancro. O risco para essas doenças aumenta proporcionalmente ao IMC⁽¹⁾. Em Portugal, a taxa de excesso de peso foi de 67,6% em 2019⁽²⁾. Segundo os dados do Inquérito Nacional de Saúde de 2019, 16,9% da população adulta portuguesa tem obesidade e cerca de 36,6% está na pré-obesidade⁽³⁾.

O excesso de peso e a obesidade, assim como as DNT associadas, são evitáveis⁽¹⁾. As estratégias de primeira linha para o tratamento da obesidade consistem em alterações comportamentais e de estilos de vida tais como a alteração dos hábitos alimentares e a prática de atividade física. Em situações de obesidade grave e/ou associada a outras comorbilidades, pode emergir a necessidade de terapêuticas de segunda e de terceira linha, respetivamente a terapêutica farmacológica e a cirurgia bariátrica (CB). Para realizar CB, o doente tem de cumprir critérios de

elegibilidade, definidos nas Orientações da Direção Geral da Saúde, que estão descritos na Circular Normativa nº 20/DSCS/DGID de 13/08/2008⁽⁴⁾.

Poderá ser considerado o tratamento farmacológico, articulado com alterações de estilo de vida, em todos os indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC entre 27 e 29,9 kg/m² e ≥ 1 comorbilidade associada, que não tenham alcançado o objetivo da perda de peso (perda de $\geq 5\%$ do peso corporal total em 3 a 6 meses) apenas com medidas de intervenção do estilo de vida. A decisão de início da terapêutica farmacológica deve ser personalizada e realizada apenas após uma rigorosa avaliação dos benefícios e riscos de todas as terapêuticas disponíveis. Caso não se tenha verificado uma perda de, pelo menos, 5% do peso corporal após 3 meses, o doente deverá interromper o fármaco⁽⁵⁾.

É de notar que os fármacos não constituem uma cura da obesidade, o seu efeito a longo prazo é modesto e podem provocar reações adversas, às vezes severas, sendo que a suspensão do mesmo pode conduzir a um reganho de peso corporal⁽⁶⁾. Quanto à avaliação da eficácia, existem diferenças nos critérios: a Food and Drugs Administration (FDA) exige uma redução estatisticamente significativa do peso de $\geq 5\%$ em relação ao placebo após 1 ano de tratamento ou que $> 35\%$ dos sujeitos percam 5% do peso e que, pelo menos o dobro dos doentes tratados, reduza o peso em $\geq 5\%$ relativamente ao grupo placebo. A European Medicines Agency (EMA) requer um mínimo de 5-10% de redução estatisticamente significativa do peso após 12 meses de tratamento, uma perda de peso de $\geq 5\%$ após 12 meses de tratamento e $\geq 5\%$ em relação ao placebo. A maioria dos medicamentos comercializados, dificilmente satisfazem estes requisitos⁽⁷⁾.

A presente monografia tem como objetivo realizar uma revisão dos fármacos desenvolvidos, até à data, para a terapêutica da obesidade, debatendo a sua

eficácia, mecanismo de ação e efeitos adversos, focando-se no seu impacto na perda de peso. Serão abordados os fármacos aprovados para o tratamento da obesidade em Portugal. Também existem alguns fármacos aprovados para outros fins, mas que contribuem para a perda de peso, pelo que serão incluídos. Perspetivas para o futuro serão igualmente apresentadas.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando os seguintes termos de pesquisa: “drug”, “pharmacotherapy”, “medicine” combinados com os termos “Subcutaneous injection”, “oral”; “weight loss”, “weight lowering”, “weight reducing”; “obesity”, “obese”, “overweight”. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base no ano de publicação (artigos publicados entre 2015 e 2021) e a partir da leitura do título e/ou resumo do artigo. Após a leitura do texto integral foram selecionados os artigos que cumpriam os objetivos desta revisão. A bibliografia dos artigos incluídos também foi alvo de revisão, de forma a identificar estudos adicionais relevantes sobre o tema. Foram excluídos artigos que abordavam contraceptivos, cirurgia bariátrica, plantas medicinais, crianças e adolescentes.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE

Breve história

Ao longo do tempo, diversos fármacos para o tratamento da obesidade foram demonstrando problemas relativamente à sua segurança⁽⁶⁾. Os simpaticomiméticos e serotoninérgicos foram os primeiros a ser utilizados, tendo sido retirados do mercado europeu, principalmente pelo risco de eventos cardíacos associados. De

seguida, um grande número de diferentes grupos terapêuticos foram utilizados, tais como antiepiléticos, antidepressivos ou antidiabéticos⁽⁷⁾. A tabela 1 apresenta a evolução dos fármacos utilizados, bem como a sua introdução e retirada no mercado. A incidência de algumas reações adversas é muito baixa e, na maioria dos ensaios clínicos, o seguimento é de apenas alguns meses (até 1 ano), o que impossibilita conhecer a incidência "real" de reações adversas até que seja utilizada na população em geral⁽⁶⁾.

Tabela 1. Evolução cronológica dos fármacos utilizados para o tratamento da obesidade e a sua introdução e retirada do mercado.

Fármaco	Ano de comercialização	Descrição	Ano de retirada do mercado	Motivo
Anfetaminas ⁽⁶⁻⁸⁾	1937	Dopaminérgico e noradrenérgico	1973	Reações cardiovasculares adversas e dependência psicológica e física
Dexfenfluramina ^(7, 8)	1985-Europa 1996-EUA	Inibidor da recaptção de serotonina	1997 (FDA)	Cardiotoxicidade
Fenfluramina ⁽⁶⁻⁸⁾	1963-Europa 1973-EUA	Inibidor da recaptção de serotonina	1997 (FDA)	Cardiotoxicidade
Fenilpropanolamina ^(6, 7)	1947	Agente de libertação de dopamina-norepinefrina	2000(FDA)	Aumento do risco de derrame hemorrágico em mulheres jovens
Rimonabanto ^(6, 8)	2006 (EMA)	Antagonista seletivo do recetor canabinoide tipo 1	2008 (EMA)	Transtornos psiquiátricos graves, depressão e ideação suicida
Sibutramina ^(6, 7)	1997-EUA 2001-Europa	Inibidor da recaptção neuronal de serotonina e noradrenalina	2010 (FDA)	Eventos cardiovasculares
Benfluorex ⁽⁹⁾	1976	Inibidor da recaptção de serotonina	2009	Cardiotoxicidade
Lorcaserina ^(5, 6, 10)	2012	Agonista da serotonina	2020 (FDA)	Potencial risco carcinogénico
Fentermina/topiramato ⁽¹¹⁾	2012	Topiramato - antiepilético; Fentermina- anfetamina	2013 (EMA)	Aumento da frequência cardíaca em repouso

FÁRMACOS APROVADOS PELO EMA, PELA FDA E EM PORTUGAL PARA TRATAMENTO ESPECÍFICO DA OBESIDADE

ORLISTATO

O orlistato é um potente inibidor reversível de longa ação das lipases pancreáticas e gástricas, essenciais para a hidrólise da gordura alimentar em ácidos gordos livres e monoacilgliceróis, que atua ao inibir a absorção sistêmica cerca de 30% das gorduras ingeridas na dieta. Foi aprovado pela FDA para venda sob receita médica em 1999 e venda livre em 2007^(12, 13). A dose terapêutica é de 120mg (Xenical®) a cada refeição principal com lípidos na sua composição. Parece reduzir a probabilidade de desenvolvimento de DM, melhorar o perfil lipídico e os valores de tensão arterial^(14, 15).

A maioria dos efeitos adversos do orlistato manifestam-se a nível gastrointestinal (dor abdominal, flatulência, esteatorreia, náuseas, incontinência fecal, diarreia infecciosa e dor retal) embora possam ocorrer alterações nos sistemas respiratório e nervoso ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Vários estudos têm demonstrado tanto a eficácia clínica do orlistato na perda de peso, como na redução da probabilidade de desenvolver comorbilidades^(17, 18).

O estudo XENDOS, que associou alterações do estilo de vida com a terapêutica com orlistato 120mg t.i.d. resultou numa perda de peso significativamente superior ao placebo (-10,6 kg vs. -6,2 kg em 1 ano e -5,8 kg vs. -3,0 kg após 4 anos, respetivamente)^(19, 20). Numa meta-análise de 16 ensaios envolvendo 10631 doentes, por um período de 1 a 4 anos, verificou-se 2,9 kg de perda de peso no grupo com orlistato em comparação com o placebo; mais de 21% dos indivíduos que receberam orlistato conseguiram uma perda de peso de 5% e mais de 12% dos participantes no grupo de tratamento conseguiram uma perda de peso de 10%⁽²¹⁾. Outra meta-análise de 12 estudos com orlistato e intervenção dietético-comportamental mostrou perdas de 8% do peso inicial em 1 ano ^(7, 22).

Assim, é possível concluir que o orlistato apresenta eficácia na terapêutica da obesidade, ainda que a perda de peso seja moderada⁽²³⁾.

LIRAGLUTIDO

O liraglutido é um agonista do recetor Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) de ação prolongada que potencia a redução do apetite agindo diretamente a nível do Sistema Nervoso Central (SNC) e do trato gastrointestinal. O GLP-1 é uma hormona fisiológica que tem várias ações na regulação do apetite e da glicose, bem como no sistema cardiovascular⁽²⁴⁾.

Os efeitos no apetite e na glicose são especificamente mediados pelos recetores do GLP-1 no pâncreas e no cérebro. O liraglutido estimula os neurónios hipotalâmicos produtores de pró-ópiomelanocortina (POMC) e inibe a expressão de neuropéptido Y (NPY) e de peptídeo associado com a proteína Agouti (Agouti-related peptide - AgRP), originando supressão do apetite. Essas ações podem ocorrer noutras áreas do cérebro, como o sistema mesolímbico, com consequente redução do aporte energético ⁽²⁵⁻³⁵⁾. É administrado por via subcutânea uma vez ao dia. Foi autorizado pela EMA em 2009 em doses de até 1,8 mg para o tratamento de DM2, sob o nome comercial de Victoza® e, em 2015, para o tratamento da obesidade em doses de até 3 mg por dia, sob nome comercial de Saxenda®^(36, 37). Os principais efeitos secundários são gastrointestinais, sobretudo náuseas, vômitos, diarreia ou obstipação⁽³⁸⁾.

Foram realizados 4 ensaios clínicos com utilização do liraglutido 3,0 mg - programa SCALE (Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence), os quais eram randomizados, duplamente cegos e controlados por placebo. O primeiro ensaio, intitulado *SCALE Obesity and Prediabetes*, demonstrou uma perda de peso

superior no grupo liraglutido “vs” placebo (-8,4 kg “vs” -2,8 kg, respetivamente) a 1 ano, com 63,2% dos participantes a perder >5% do seu peso corporal inicial e o placebo 27,1% ^(39, 40). O ensaio *SCALE diabetes* demonstrou que, ao fim de 56 semanas, os doentes sob liraglutido 3,0 mg, liraglutido 1,8 mg e placebo apresentaram perdas médias de peso corporal de 6,4 kg, 5,0 kg e 2,2 kg, respetivamente; 54,3% dos participantes sob liraglutido 3,0 mg e 21,4% do placebo perderam $\geq 5\%$ do peso corporal⁽³⁹⁾. O estudo *SCALE Sleep Apnea*, com duração de 32 semanas, verificou que os doentes sob liraglutido 3,0 mg tiveram uma redução significativamente maior no peso corporal (5,7% vs 1,6%); 46,3% dos doentes perderam $\geq 5\%$ do peso corporal e 23,4% perderam $\geq 10\%$ ⁽⁴¹⁾. Finalmente, o estudo *SCALE Maintenance* apresentou uma proporção maior de doentes tratados com liraglutido a obter uma perda de peso $\geq 5\%$ (50,5% vs 21,8%) e $\geq 10\%$ do peso corporal (26,1% vs 6,3%)⁽⁴²⁾. Num outro estudo intitulado LEADER, o tratamento com liraglutido resultou numa perda de peso de 2,3 kg em relação ao placebo ^(43, 44).

Assim, parece haver um benefício a longo prazo do tratamento com liraglutido, uma vez que a perda de peso de 5-15% tem demonstrado melhorar as complicações relacionadas com a obesidade, incluindo DM e fatores de risco para DCV⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

NALTREXONA/BUPROPIOM DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA

Esta combinação de naltrexona/bupropiom (NB) de libertação prolongada associa dois fármacos, que atuam no SNC através de uma dupla abordagem. Estes 2 fármacos têm como alvo 2 vias, uma responsável pela fome e outra pelo comportamento causado pela recompensa, para reduzir a ingestão de alimentos⁽⁵⁾. Está disponível em doses de 7,2 mg de naltrexona e 78 mg de bupropiom, obtido

mediante receita médica ⁽⁴⁸⁾. Contrave[®] foi aprovado em 2014 pela FDA e, em 2015, a EMA autorizou a comercialização de Mysimba[®] na Europa, disponível também em Portugal com a mesma indicação terapêutica⁽⁴⁹⁾. O bupropiom é também aprovado para o tratamento da depressão e como adjuvante para cessação tabágica. Pode conduzir a uma redução da ingestão de alimentos, agindo nos recetores adrenérgicos e dopaminérgicos no hipotálamo, envolvidos na regulação da ingestão de alimentos. A naltrexona é um antagonista do recetor opióide com efeito mínimo na perda de peso por si só ^(48, 50). Julga-se que a naltrexona e o bupropiom têm efeitos nos circuitos mesolímbicos que atingem as vias de recompensa, podendo reduzir os desejos por alimentos (“cravings”)⁽⁵⁾.

Segundo o estudo Contrave Obesity Research I (COR-I), os efeitos adversos mais frequentes foram náuseas, insónias, serostomia, cefaleias, obstipação e infeções do trato respiratório superior, efeitos esses transitórios e ocorridos principalmente quando adotada uma dose superior^(42, 51). No estudo COR-I com 1742 doentes, a variação média do peso corporal foi de -6,1% em comparação com -1,3% no grupo placebo ⁽⁵¹⁾. No estudo COR-BMOD, o grupo NB32, em associação com alterações comportamentais, apresentou uma perda de peso de 11,5% ao final de 56 semanas, enquanto no grupo placebo observou-se uma perda de 7,3% do peso inicial⁽⁴²⁾. No estudo COR-II, durante 56 semanas, nos doentes sob NB, demonstrou-se uma perda de peso de 8,2% no grupo NB 32mg, comparativamente a uma perda de peso de 1,4% no grupo placebo ⁽⁵²⁾. O estudo COR-Diabetes, consistente com os estudos anteriores, verificou maior perda de peso no grupo NB (5,0% do peso inicial), em comparação com o grupo placebo (1,8%)⁽⁵³⁾.

Estima-se que a sua eficácia no tratamento da obesidade seja cerca de 4,5% em relação ao placebo, sendo esta redução de peso moderada, mas semelhante a outros fármacos para tratar a obesidade⁽⁵⁴⁾. A associação de NB demonstra ainda melhoria nos perfis lipídico e cardíaco dos indivíduos⁽⁴⁸⁾.

FÁRMACOS ASSOCIADOS A PERDA PONDERAL, DISPONÍVEIS EM PORTUGAL E NÃO APROVADOS PARA TRATAMENTO DA OBESIDADE

FLUOXETINA

A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, destinado a tratar adultos com episódios depressivos major, perturbação obsessivo-compulsiva e bulimia nervosa (como complemento da psicoterapia)⁽⁵⁵⁾. É utilizada em doentes com obesidade pelo seu efeito secundário anorexigénico. A redução do apetite é atribuída ao aumento da concentração da serotonina sináptica nos centros reguladores do apetite hipotalâmicos, através da elevada seletividade para o transportador da serotonina⁽⁵⁶⁾. A dose habitualmente administrada na perturbação do comportamento alimentar é de 20mg id, embora a eficácia na perda ponderal esteja demonstrada apenas com 60mg id ⁽⁵⁷⁾.

As reações adversas em doentes tratados com fluoxetina foram cefaleia, náusea, insónia, fadiga e diarreia⁽⁵⁵⁾.

Pode ocorrer perda de peso em doentes a tomar fluoxetina, normalmente proporcional ao peso corporal no início do tratamento⁽⁵⁵⁾. A eficácia da fluoxetina na perda ponderal em indivíduos obesos foi analisada em diversos estudos⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾. Uma meta-análise revelou uma eficácia da fluoxetina na perda ponderal após 12 semanas de -4,8Kg “vs” -2kg no grupo placebo, efeito que se enfraquece a longo prazo⁽⁵⁷⁾. A fluoxetina é eficaz, bem tolerada e relativamente segura a curto

prazo⁽⁶¹⁾. O uso de fluoxetina, durante 12 meses, resultou numa perda de peso de 4,27 kg em comparação com placebo⁽⁶²⁾.

O efeito da fluoxetina a longo prazo em doentes obesos com DM2 ainda não está esclarecido ⁽⁶³⁾. Apresentou um efeito modesto e significativo na perda de peso e, em populações não diabéticas, a eficácia dos medicamentos no peso corporal também é modesta, sendo o peso facilmente recuperado após a descontinuação da medicação⁽⁶⁴⁾.

METFORMINA

A metformina é um fármaco antidiabético oral utilizado como primeira linha no tratamento da DM2, devido ao baixo risco de hipoglicemia, ao facto de não aumentar o peso, à durabilidade dos seus efeitos anti-hiperglicémicos e à sua segurança cardiovascular^(65, 66). Este fármaco contribui para a perda de peso ao reduzir a ingestão de alimentos, atuando principalmente sobre o SNC, reduzindo o apetite, ao atenuar a proteína quinase ativada por AMP hipotalâmico, que diminui a atividade do NPY (orexigénica) e aumenta a expressão de POMC (anorética)⁽⁶⁷⁾. Em adultos, pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos orais ou com insulina⁽⁶⁵⁾.

Os efeitos adversos são, no início do tratamento, náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, que desaparecem espontaneamente na maioria dos casos⁽⁶⁵⁾.

Dada a consistente perda de peso após a administração de metformina em doentes com DM2, existe interesse em determinar a sua eficácia no tratamento da obesidade em doentes não diabéticos⁽⁶⁸⁾. O estudo do Programa de Prevenção da Diabetes demonstrou que os participantes a tomar metformina perderam em média 2,1 kg⁽⁶⁹⁾. O tratamento com metformina de 1700 mg/dia induziu uma perda

de peso de cerca de 2,9 “vs” 0,42 kg no grupo controle, tendo o efeito persistido até 8 anos. Ensaios mais curtos, com metformina de 1700-2500 mg/dia, mostraram uma perda de peso de 2-5 kg até 1 ano^(70, 71). O efeito no peso parece ser dose-dependente e, teoricamente, encontra-se sustentado no conhecimento atual dos seus mecanismos de ação⁽⁵⁾.

Dos 154 doentes tratados com metformina, observou-se uma perda de peso média de $5,8 \pm 7,0$ kg, sendo que 16,2% perdeu $\geq 10\%$ e 47,4% perdeu $\geq 5\%$ do peso. Os controles aumentaram $0,8 \pm 3,5$ kg, em média ⁽⁷¹⁾.

A maioria dos autores encontrou uma leve redução no peso corporal (<3,2% do peso inicial em todos os estudos) com metformina, sendo a adição deste agente hipoglicêmico à insulinoterapia vantajosa pois reduz o seu efeito negativo no peso⁽⁷²⁾.

SEMAGLUTIDO

O semaglutido é um análogo do GLP-1 e apresenta uma sequência 94% homóloga à do GLP-1 humano. Este fármaco reduz o peso corporal e a massa gorda, por redução do apetite e da necessidade de aporte energético. Este fármaco é indicado no tratamento de adultos com DM2 mal controlada como adjuvante da dieta e exercício, quando a metformina é inapropriada devido a intolerância ou contraindicações em monoterapia, ou em adição a outros medicamentos para o tratamento da DM⁽²⁴⁾.

Os efeitos adversos mais frequentes foram os gastrointestinais, principalmente náuseas e vômitos⁽⁷³⁾.

No programa SUSTAIN, composto por 7 ensaios clínicos, incluindo mais de 8000 adultos com DM2, o semaglutido demonstrou reduções superiores em relação à

linha de base tanto na A1c quanto no peso corporal “versus” placebo e comparadores ativos (sitagliptina, exenatido de liberação prolongada, insulina glargina e dulaglutido)^(43, 73-78). No estudo SUSTAIN 6, a redução de peso com semaglutido 1,0mg foi de 4,9kg em comparação com 3,6kg com 0,5mg⁽⁴³⁾. Já o estudo SUSTAIN 9 mostrou que quem tomava semaglutido perdeu 3,81kg comparativamente com o placebo[14].

Além disso, o semaglutido oral demonstrou melhores resultados comparativamente com o dulaglutido e o liraglutido ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Os doentes com semaglutido oral têm uma maior probabilidade de alcançar uma perda de peso de $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ quando comparados com o liraglutido⁽⁷⁹⁾.

DULAGLUTIDO

O dulaglutido é um agonista do recetor do GLP-1 de ação prolongada. Suprime a secreção de glucagon, que é inadequadamente elevada nos doentes com DM2, diminuindo a produção hepática de glicose. Também retarda o esvaziamento gástrico⁽⁸²⁾.

Este fármaco, administrado 1 vez por semana, tem um efeito positivo na redução do IMC e perímetro de cintura, mas os autores descrevem um efeito modesto na perda de peso, dependendo da dose administrada⁽⁸³⁾.

O estudo AWARD-6, que incluiu 299 doentes sob dulaglutido semanal e com uma duração de 26 semanas, verificou uma redução de peso de 2,9 Kg (IMC prévio médio de 33,5 kg/m²)⁽⁸⁴⁾. Um estudo demonstrou que o dulaglutido 1,5 mg obteve perda de 3,4% do peso inicial ($-3,0 \pm 0,2$ kg) e o dulaglutido 0,75 mg uma perda de 3,0 % do peso inicial ($-2,6 \pm 0,2$ kg)⁽⁸⁵⁾.

Os GLP1-RA são a classe de agentes antidiabéticos que mostraram maior benefício quanto a redução de peso. O efeito do dulaglutido sobre o peso foi modesto.

TOPIRAMATO

O topiramato (TPM) é aprovado pela FDA como anticonvulsivo para o tratamento da epilepsia e para a profilaxia de enxaquecas. Os efeitos secundários incluem parestesias, disgeusia e dificuldades de concentração, assim como perda de peso, cujo mecanismo associado é incerto. Contudo, julga-se que seja mediado através da modulação dos recetores de ácido gama-aminobutírico e inibição da anidrase carbónica para diminuir a ingestão alimentar⁽⁸⁶⁾.

Foi demonstrado que o TPM produz perda de peso significativa em ensaios duplamente cegos, controlados por placebo, entre indivíduos obesos⁽⁸⁶⁾. Um estudo demonstrou que, após 16 semanas, os doentes dos grupos placebo e TPM perderam 2,5 e 6,0 kg, respetivamente. A proporção de doentes que perderam $\geq 5\%$ do peso corporal basal na semana 16 nos grupos placebo e TPM foi de 19 e 50%, respetivamente, e a proporção de doentes que perderam $\geq 10\%$ do peso corporal basal foi de 2 e 20%, respetivamente. Houve ainda maiores reduções no IMC e no perímetro e na área de cintura nos doentes tratados com TPM⁽⁸⁷⁾.

Ensaio clínico com >28 semanas demonstraram uma perda de peso de 6,58 kg com uso de TPM. Observou-se que a perda de peso nos doentes tratados com TPM foi, em média, 3,0 kg em 3 meses e 5,9 kg em 1 ano^(88, 89). Meta-análises relataram uma perda de 7% do peso corporal e estudos randomizados demonstraram uma perda entre 6 e 8 Kg em 24 semanas, com benefícios sobre o controlo glicémico, perfil lipídico e pressão arterial. Porém, os seus efeitos secundários neuropsiquiátricos dose-dependentes têm limitado o seu uso em monoterapia no tratamento da obesidade ⁽⁹⁰⁻⁹²⁾.

Discussão e Conclusão

Vários fármacos para o tratamento da obesidade foram revelando problemas quanto à sua segurança; porém, muitos foram estudados e demonstraram a sua eficácia.

O orlistato e a associação NB demonstraram eficácia moderada na perda de peso; já o liraglutido apresentou uma redução no peso de 5-15%, com melhoria das complicações relacionadas com a obesidade.

A fluoxetina apresentou um efeito de perda de peso modesto mas significativo; em pessoas sem DM, facilmente se recupera o peso após descontinuação. A metformina apresentou leve redução no peso corporal, sendo vantajosa quando associada a insulinoterapia, pois reduz o seu efeito negativo no peso. O semaglutido oral demonstrou melhores resultados em comparação com dulaglutido e liraglutido, e maior probabilidade de perda de peso alcançada $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ comparativamente ao liraglutido; os GLP1-RA são a classe de antidiabéticos que mostrou maior benefício relativamente à redução de peso e o dulaglutido teve um efeito modesto. O TPM produziu uma perda de peso significativa em indivíduos obesos, maiores reduções do IMC e de perímetro e área de cintura, bem como vantagens sobre o controlo glicémico, perfil lipídico e pressão arterial.

O tratamento com liraglutido deve ser considerado como a primeira escolha entre as 3 opções farmacológicas disponíveis na Europa, devido à maior experiência disponível com este fármaco, aos seus poucos efeitos adversos e por maior eficácia na redução do peso; nos casos em que está contraindicado, mal tolerado ou ineficaz, deve ser ponderada uma segunda opção. O orlistato poderá ser indicado em doentes sem doença intestinal que não pretendam um fármaco com possíveis

efeitos centrais. A combinação NB beneficiará os doentes com “cravings” ou com compulsão alimentar⁽⁹³⁾. Embora a metformina não produza uma perda de peso suficiente (5%), é uma boa escolha para indivíduos com excesso de peso e alto risco de DM⁽²²⁾. O TPM pode ser uma boa opção de tratamento para pessoas obesas com enxaqueca e a fluoxetina e o bupropiom para pessoas com depressão⁽⁹⁴⁾.

Alguns agentes encontram-se sob investigação, como o cetilistato (inibidor das lípases gástricas), o setmelanotido (agonista seletivo do recetor MC₄), o *Velneperit* (antagonista do NPY) e o *Empatic* (zonisamida-bupropiom). Também estão a ser investigados as hormonas intestinais e os alvos incrementais (novos análogos de GLP-1), o davalintídeo (duplo recetor de amilina), a oxintomodulina e tirzepatida (recetores agonistas de dupla ação GLP-1). Além disso, o tri-agonista 1706 (agonista triplo), o peptídeo YY, os análogos de leptina (combinação pramlintida-metreleptina) e a tesofensina (inibidor triplo da recaptção de monoaminas) estão a ser investigados como possíveis tratamentos da obesidade⁽⁹⁵⁾. Outros agentes promissores são os agonistas do recetor de melanocortina-4 (RM-493), combinações de GLP-1 e agonistas do PYY3-36, inibidores de angiogénese (ALS-L1023) e ativadores de sirtuína 1(SIRT1)^(16, 96-98).

As associações de fármacos, bem como novos mecanismos de ação, têm sido estudados⁽⁹⁴⁾. Estão sob investigação a fentermina/lorcaserina e a fentermina/canagliflozina^(53, 99). A farmacoterapia pode ser combinada com a CB, tanto antes como depois do procedimento, sendo eficaz para contrariar a reincidência e melhorar a manutenção do peso. Por fim, a combinação da farmacoterapia para tratar obesidade com procedimentos e dispositivos endoscópicos é outra área que requer mais investigação⁽¹⁰⁰⁾.

Referências

1. Organization WH. Obesity and overweight. Fact sheet no. 311. January 2015. Im Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/Stand>. 2015; 13
2. OECD. Overweight and obesity among adults. 2019.
3. INE. Portal do Instituto Nacional de Estatística. 2019. [atualizado em: 20 jul. 2020]. Distribuição da população residente com 18 e mais anos de idade (%) por Local de residência (NUTS - 2013), Sexo, Grupo etário e Classes de índice de massa corporal; Quinquenal. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCo d=0009657&contexto=bd&selTab=tab2&xlang=pt.
4. Saúde DGd. Circular Normativa Portugal. [atualizado em: 13/08/2008]. 3. Disponível em: https://www.adexo.pt/images/doc_nac/cnacto_2008/004_Obesidade_referenciacao_de_Doentes.pdf.
5. Souto S, Moreno C, Rodrigues D, Rocha G, Cardoso M, Silva-Nunes J, et al. Tratamento farmacológico do excesso de peso e obesidade. In: Tratamento não cirúrgico da Obesidade do Adulto - Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO); 2018.
6. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia; 2016.
7. Diego L, Madridejos R, Robert L. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE L'OBESITAT: NOUS MEDICAMENTS, MATEIXOS PROBLEMES.
8. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2018; 39(2):79-132.
9. Agency EM. Benfluorex [internet]. Europa: EMA; 2011. [citado em: 2022 May 28]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/benfluorex-summary-background-discussions-cmp-1998-phvwp-1998-2003-chmp-2009_en.pdf.
10. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997; 337(9):581-8.
11. Administration USFaD. QSYMIA (phentermine and topiramate extended-release) [internet]. United States: FDA; 2012. [citado em: 2 Junho 2022]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf.
12. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: current status and future prospects. European Journal of Internal Medicine. 2015; 26(2):89-94.
13. Agency EM. Xenical [website]. Europa: EMA; cop. 1995-2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenical>.
14. Benjamin I, Griggs RC, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. Elsevier Health Sciences; 2015.
15. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. Medical Clinics of North America. 2018; 102(1):135-+.

16. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papathanasiou AE, et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2019; 92:170-92.
17. Finer N. Pharmacotherapy of obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 16(4):717-42.
18. Hsu Y-W, Chu D-C, Ku P-W, Liou T-H, Chou P. Pharmacotherapy for obesity: past, present and future. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2010; 2(3):118-23.
19. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9123):167-72.
20. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. 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. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):155-61.
21. Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Krenn C, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 1(1):Cd007654.
22. Perreault L. Obesity in adults: drug therapy. 2019.
23. Hofbauer KG, Nicholson JR, Boss O. The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2007; 47(1):565-92.
24. Agency EM. Ozempic [website]. Europa: EMA; cop. 1995-2022. [citado em: 2022 may 27]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>.
25. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology*. 1996; 137(7):2968-78.
26. Vahl TP, Tauchi M, Durler TS, Elfers EE, Fernandes TM, Bitner RD, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats. *Endocrinology*. 2007; 148(10):4965-73.
27. Merchenthaler I, Lane M, Shughrue P. Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*. 1999; 403(2):261-80.
28. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1-R) mRNA in the rat hypothalamus. *Endocrinology*. 1996; 137(11):5159-62.
29. Van Bloemendaal L, Ten Kulve J, La Fleur S, Ijzerman R, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol*. 2014; 221(1):T1-16.
30. Holst J, Deacon C. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetologia*. 2005; 48(4):612-15.
31. Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2002; 18(1):7-14.
32. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-

dependent weight loss. *The Journal of clinical investigation*. 2014; 124(10):4473-88.

33. Hunter K, Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC neuroscience*. 2012; 13(1):1-6.

34. Dickson SL, Shirazi RH, Hansson C, Bergquist F, Nissbrandt H, Skibicka KP. The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue, exendin-4, decreases the rewarding value of food: a new role for mesolimbic GLP-1 receptors. *Journal of Neuroscience*. 2012; 32(14):4812-20.

35. Dossat AM, Lilly N, Kay K, Williams DL. Glucagon-like peptide 1 receptors in nucleus accumbens affect food intake. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(41):14453-57.

36. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1411(1):106-19.

37. Müller T, Clemmensen C, Finan B, DiMarchi R, Tschöp M. Anti-obesity therapy: from rainbow pills to polyagonists. *Pharmacological reviews*. 2018; 70(4):712-46.

38. Agency EM. Victoza [website]. Europa: EMA; cop. 1995-2022. [citado em: 2022 may 23]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/victoza>.

39. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015; 314(7):687-99.

40. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015; 373(1):11-22.

41. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40(8):1310-9.

42. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity*. 2011; 19(1):110-20.

43. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19):1834-44.

44. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clinical Medicine*. 2019; 19(3):205.

45. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract*. 2016; 22 Suppl 3:1-203.

46. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015; 8(6):402-24.

47. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(7):1481-6.

48. Agency EM. Mysimba [website]. Europa: EMA; cop. 1995-2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mysimba#overview-section>.
49. Administration USFaD. CONTRAVE (naltrexone HCl and bupropion HCl) ExtendedRelease Tablets [internet]. United States: FDA; 2014. [citado em: 2022 jun 6]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf.
50. Bray GA, Ryan DH. Update on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1311:1-13.
51. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. 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*. 2010; 376(9741):595-605.
52. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(5):935-43.
53. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of Naltrexone Sustained-Release/Bupropion Sustained-Release Combination Therapy on Body Weight and Glycemic Parameters in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(12):4022-29.
54. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8:1419-27.
55. Agency EM. Prozac [website]. Europa: EMA; cop. 1995-2022. [citado em: 2022 jun 10]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/prozac-0>.
56. Mead E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf MI, Baur L, Finer N, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11(11):Cd012436.
57. Goldstein DJ, Rampey AH, Jr., Roback PJ, Wilson MG, Hamilton SH, Sayler ME, et al. Efficacy and safety of long-term fluoxetine treatment of obesity--maximizing success. *Obes Res*. 1995; 3 Suppl 4:481s-90s.
58. Darga LL, Carroll-Michals L, Botsford SJ, Lucas CP. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54(2):321-5.
59. Ferguson JM, Feighner JP. Fluoxetine-induced weight loss in overweight non-depressed humans. *Int J Obes*. 1987; 11 Suppl 3:163-70.
60. Fernández-Soto ML, González-Jiménez A, Barredo-Acedo F, Luna del Castillo JD, Escobar-Jiménez F. Comparison of fluoxetine and placebo in the treatment of obesity. *Ann Nutr Metab*. 1995; 39(3):159-63.
61. Afkhami-Ardekani M, Sedghi H. Effect of fluoxetine on weight reduction in obese patients. *Indian J Clin Biochem*. 2005; 20(1):135-8.
62. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *Journal of obesity*. 2011; 2011.
63. Feldstein AC, Nichols GA, Smith DH, Stevens VJ, Bachman K, Rosales AG, et al. Weight change in diabetes and glycemic and blood pressure control. *Diabetes care*. 2008; 31(10):1960-65.

64. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Jama*. 1996; 276(23):1907-15.
65. Agency EM. Metformin and metformin-containing medicines. Europa: EMA; cop.1995-2022. [citado em: 2022 jun 19]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metformin-metformin-containing-medicines>.
66. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2017 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract*. 2017; 23(2):207-38.
67. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2014; 21(5):323-29.
68. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 333(9):550-4.
69. The Diabetes Prevention Program Research G. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012; 35(4):731-37.
70. Fontbonne A, Diouf I, Baccara-Dinet M, Eschwege E, Charles MA. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes Metab*. 2009; 35(5):385-91.
71. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013; 121(1):27-31.
72. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacological Research*. 2021; 171:105782.
73. Åhrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(5):341-54.
74. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(4):251-60.
75. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(2):258-66.
76. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(5):355-66.

77. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(6):2291-301.
78. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2018; 6(4):275-86.
79. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019; 394(10192):39-50.
80. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(5):377-91.
81. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(5):392-406.
82. Agency EM. Trulicity [website]. Europa: EMA; cop. 1995-2022. [citado em: 2022 jun 18]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trulicity>.
83. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2016; 32(8):776-90.
84. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014; 384(9951):1349-57.
85. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes care.* 2014; 37(8):2149-58.
86. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, Fitchet M. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *International journal of obesity.* 2004; 28(11):1399-410.
87. Rosenstock J, Hollander P, Gadde KM, Sun X, Strauss R, Leung A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Topiramate Controlled Release in the Treatment of Obese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2007; 30(6):1480-86.
88. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia.* 2000; 41:66-71.
89. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res.* 2003; 11(4):556-62.

90. Svetkey LP, Stevens VJ, Brantley PJ, Appel LJ, Hollis JF, Loria CM, et al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial. *Jama*. 2008; 299(10):1139-48.
91. Hayes SC, Bissett RT, Korn Z, Zettle RD, Rosenfarb IS, Cooper LD, et al. The Impact of Acceptance Versus Control Rationales on Pain Tolerance. *The Psychological Record*. 1999; 49(1):33-47.
92. Lauderdale DS, Philip Schumm L, Kurina LM, McClintock M, Thisted RA, Chen JH, et al. Assessment of sleep in the National Social Life, Health, and Aging Project. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2014; 69 Suppl 2(Suppl 2):S125-33.
93. Lecube A, Freitas P, Monereo S, Souto S, Tinahones F. CONSENSO IBÉRICO SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD EN EL PACIENTE ADULTO: Posicionamiento de las Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio De la Obesidad (SEEDO-SPEO) 2018. *Bariatr Metab Iberoam*. 2018; 8:2325-43.
94. May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2020; 11:2042018819897527.
95. Srivastava G, Apovian C. Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. *Current Obesity Reports*. 2018; 7(2):147-61.
96. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *The Lancet*. 2016; 387(10031):1947-56.
97. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *The Lancet*. 2018; 392(10160):2180-93.
98. Valsamakis G, Konstantakou P, Mastorakos G. New targets for drug treatment of obesity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2017; 57:585-605.
99. Smith SR, Garvey WT, Greenway FL, Zhou S, Fain R, Pilson R, et al. Coadministration of lorcaserin and phentermine for weight management: A 12-week, randomized, pilot safety study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017; 25(5):857-65.
100. Stanford FC, Alfaris N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multi-center study. *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13(3):491-500.

