

## Revisão da literatura sobre as principais drogas vigentes para tratamento da obesidade no Brasil

### Literature review on the main current drugs for the treatment of obesity in Brazil

DOI:10.34119/bjhrv6n4-153

Recebimento dos originais: 26/06/2023

Aceitação para publicação: 25/07/2023

#### **Matheus Henrique Pizzol**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP - USP)

Endereço: Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP, CEP: 14049-900

E-mail: matheus.pizzol@usp.br

#### **Renan Miguel Porcini Geronimo**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP - USP)

Endereço: Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP, CEP: 14049-900

E-mail: rmpgeronimo67@gmail.com

#### **Gerci Leal Pereira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Est. Projetada F-1, s/n, Fazenda Santa Rita, Fernandópolis – SP, CEP: 15600-000

E-mail: gercipereira@live.com

#### **Adriene Gontijo Rodrigues**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: Rua São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano – MG, CEP: 32200-000

E-mail: adrienegontijo@yahoo.com

#### **Fernando Henrique Faria do Amaral**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: R. Paraná, 462, Marília, Marília – SP, CEP: 17509-080

E-mail: fernandohfamaral@hotmail.com

#### **Carlos Manoel Gomes Neto**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFTC

Endereço: Av. Luís Viana Filho, 8812, Paralela, Salvador – BA, CEP: 41741-590

E-mail: carlosmacd@yahoo.com.br

**Talles Matos de Oliveira**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Est. Projetada F-1, s/n, Fazenda Santa Rita, Fernandópolis – SP, CEP: 15600-000

E-mail: drtallesmatos@gmail.com

**Robson Ceccon**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Est. Projetada F-1, s/n, Fazenda Santa Rita, Fernandópolis – SP, CEP: 15600-000

E-mail: robson\_ceccon@outlook.com

**Silvana Oliveira Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Adamantina (FAI)

Endereço: Av. Nove de Julho, 730, Centro, Adamantina – SP, CEP: 17800-000

E-mail: silvanamelsilva@gmail.com

**Bianca Batista Santos Guimarães**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFTC

Endereço: Av. Luís Viana Filho, 8812, Paralela, Salvador - BA, CEP: 41741-590

E-mail: biancabatistas.adv@gmail.com

**Carolina Juliana Pereira Machado**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFTC

Endereço: Av. Luís Viana Filho, 8812, Paralela, Salvador - BA, CEP: 41741-590

E-mail: carolinamachadomed@gmail.com

**Náira Francine Silva e Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFTC

Endereço: Av. Luís Viana Filho, 8812, Paralela, Salvador - BA, CEP: 41741-590

E-mail: nairafrancine15@hotmail.com

**Bárbara Incerte Dias**

Graduanda em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: R. Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP,  
CEP: 15030-070

E-mail: baah\_incerte@hotmail.com

**Yuri Moisés Taketomi Olimpio**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO)

Endereço: Av. Constantino Nery, 3000, Chapada, Manaus - AM, CEP: 69050-000

E-mail: taketomi\_yuri2@hotmail.com

**Camila Alcântara de Carvalho Souza Gomes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFTC

Endereço: Av. Luís Viana Filho, 8812, Paralela, Salvador - BA, CEP: 41741-590

E-mail: kmilalcantara@gmail.com

**Mario Jose Battistella Junior**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Regional de Blumenau (FURB)

Endereço: R. Antônio da Veiga, 140, Itoupava Seca, Blumenau - SC, CEP: 89030-903

E-mail: mbattistella@furb.br

**Pamela Schonfelder de Proença**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estácio

Endereço: Rua Abrahão Issa Halach, 980, Ribeirânia, Ribeirão Preto - SP, CEP: 14096-160

E-mail: pamela.schonfelder87@gmail.com

**RESUMO**

Objetivo: fornecer atualizações sobre as drogas aprovadas no Brasil para o tratamento farmacológico da diabetes, bem como novas drogas promissoras para tal fim, visando ampliar, mas não esgotar, o conhecimento médico sobre tal assunto. Metodologia: revisão narrativa de literatura desenvolvida com base numa pesquisa exploratória de cunho qualitativo concentrada no mês de março de 2023. Resultado: fundamentação teórica através de artigos e estudos atualizados ou anteriores considerados relevantes. Considerações finais: Diversos estudos mostram a eficácia dessas drogas na perda de peso ao comparar com o placebo. Contudo, deve-se respeitar a individualidade de cada paciente conforme o percentual de perda de peso, comorbidades, tolerância e adesão a posologia. A tirzepatida, embora ainda não aprovada no Brasil, vem se mostrando como uma droga segura e eficaz para o tratamento da obesidade em comparação com as outras drogas, com resultados satisfatórios. Além disso, sempre associar o tratamento farmacológico com a prática de atividade física e dieta com restrição calórica para obter melhores desfechos. São necessários novos ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálise para levantar novas evidências de eficácia e segurança sobre o tema.

**Palavras-chave:** liraglutida, semaglutida, tirzepatida, orlistate, sibutramina.

**ABSTRACT**

Objective: to provide updates on drugs approved in Brazil for the pharmacological treatment of diabetes, as well as promising new drugs for this purpose, aiming to expand, but not exhaust, medical knowledge on this subject. Methodology: narrative literature review developed based on an exploratory qualitative research focused on the month of March 2023. Results: theoretical foundation through articles and updated or previous studies considered relevant. Final considerations: Several studies show the effectiveness of these drugs in weight loss when compared to placebo. However, the individuality of each patient must be respected according to the percentage of weight loss, comorbidities, tolerance and adherence to dosage. Tirzepatide, although not yet approved in Brazil, has been shown to be a safe and effective drug for the treatment of obesity compared to other drugs, with satisfactory results. In addition, pharmacological treatment should always be associated with physical activity and a calorie-restricted diet to obtain better outcomes. New clinical trials, systematic reviews and meta-analysis are needed to raise new evidence of efficacy and safety on the subject.

**Keywords:** liraglutide, semaglutide, tirzepatide, orlistat, sibutramine.

## 1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define que obesidade é o excesso de gordura corporal, em quantidade que determine prejuízos à saúde. Tem como parâmetro o IMC (peso dividido pela altura ao quadrado), sendo o normal variando entre 18,5 e 24,9 Kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso entre 25 e 29,9 Kg/m<sup>2</sup> e obesidade maior ou igual a 30 Kg/m<sup>2</sup>.

Segundo a OMS, a obesidade é uma doença crônica cada vez mais prevalente, sendo um grande problema de saúde pública e estima-se que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima de peso, dos quais mais de 30% estejam com obesidade. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2019, uma em cada quatro pessoas de 18 anos ou mais anos de idade no Brasil estava obesa, o equivalente a 41 milhões de pessoas. Já o excesso de peso atingia 60,3% da população de 18 anos ou mais de idade, o que corresponde a 96 milhões de pessoas. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, cerca de 75,2% dos adultos diabéticos também apresentavam excesso de peso e cerca de 74,4% dos adultos hipertensos também apresentavam excesso de peso. Isso corrobora a obesidade está relacionada com outras condições de saúde.

Conforme a Diretriz Brasileira de Obesidade (2016), o tratamento farmacológico atua na prevenção secundária para impedir a progressão da doença e prevenir complicações e deve vir associado a mudanças no estilo de vida, no que diz respeito a prática de atividade física, dieta com restrição calórica e mudança comportamental. Está indicado em pacientes com IMC maior ou igual a 30 Kg/m<sup>2</sup> ou IMC maior ou igual a 25 ou 27 Kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades e falha em perder peso com o tratamento não farmacológico. Para os obesos viscerais (IMC normal, mas com aumento da circunferência abdominal), tratar na presença de comorbidades.

A 4ª Diretriz Brasileira de Obesidade (2016), elaborada pela Associação Brasileira de Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), encontra-se desatualizada em relação aos medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade no Brasil. Dessa forma, torna-se objetivo dessa revisão de literatura fornecer dados atualizados sobre as drogas aprovadas no Brasil para o tratamento farmacológico da obesidade, bem como sobre novas drogas promissoras em estudo.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura desenvolvida com base numa pesquisa exploratória de cunho qualitativo concentrada no mês de março de 2023, tendo como meios de fundamentação teórica artigos atualizados e estudos desenvolvidos nos últimos 5 anos, com foco nas drogas aprovadas no Brasil, bem como drogas promissoras para o tratamento futuro da obesidade, visando um melhor entendimento médico sobre o assunto, bem como o estímulo a busca por mais informação sobre o assunto e fomento a realização de pesquisas. Alguns estudos mais antigos foram inseridos na revisão em virtude de sua relevância no contexto. A busca se baseou nas palavras-chave: sibutramina, orlistate, liraglutida, semaglutida e tirzepatida. Esta revisão não esgota as fontes de informação e pode estar sujeita a viés de seleção dos artigos.

## 3 DISCUSSÃO

### 3.1 DROGAS ANTI-OBESIDADE

Vários medicamentos são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de sobrepeso ou obesidade. Ensaios clínicos demonstraram uma perda de peso de 5 a 22,5% quando associados à mudança do estilo de vida (Khera et al, 2016). Contudo, apenas alguns deles foram aprovados no Brasil, são eles: liraglutida, semaglutida, orlistate e sibutramina. O início de uma terapia medicamentosa tem que considerar seus riscos e benefícios. Os objetivos da terapia incluem reduzir e manter a perda do peso, melhorar o estado de saúde e minimizar os efeitos adversos. Uma perda de 5% ou mais em 6 meses é considerada clinicamente significativa. A redução de 5 a 10% pode reduzir a progressão da pre-diabetes para diabetes (Torgerson et al, 2004) e a pressão arterial em pacientes com fatores de risco cardiovascular (Siebenhofer et al, 2016).

Os agonistas do receptor de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) estimulam a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, inibem a liberação de glucagon e o esvaziamento gástrico. Duas drogas estão aprovadas no Brasil: liraglutida e semaglutida. Os inibidores da lipase pancreática alteram a digestão da gordura, reduzindo a sua absorção. A droga foi aprovada no Brasil é o orlistate. Os simpatomiméticos atuam na inibição da recaptção de noradrenalina, serotonina e dopamina, promovendo aumento da saciedade, reduzindo a vontade de comer e prevenindo a redução do gasto energético. A droga aprovada no Brasil é a sibutramina. A tirzepatida, que é um agonista do receptor de GLP-1 e GIP (gastric inhibitory polypeptide), embora ainda não aprovada no Brasil, apresenta estudos promissores sobre o seu

uso para o tratamento da obesidade, tendo ainda mais eficácia que os agonistas apenas do receptor de GLP-1.

### 3.2 LIRAGLUTIDA

A liraglutida é administrada uma vez ao dia por via subcutânea, na dose máxima de 3 mg. Inicia-se com uma dose de 0,6 mg por dia durante uma semana, aumentando a dose semanalmente (0,6; 1,2; 1,8; 2,4; 3 mg). O aumento pode ser mais lento se for mal tolerada e a dose máxima menor se houver perda de peso clinicamente significativa. Os benefícios a longo prazo ainda não estão bem elucidados (Ie Roux et al, 2017). Em relação à eficácia, um estudo randomizado de 20 semanas, comparou a liraglutida, placebo e orlistat. A perda média de peso com a liraglutida foi de 4,8 a 7,2 Kg, a de placebo de 2,8 Kg e a de orlistate de 4,1 Kg (Astrup et al, 2012). Estudos demonstraram uma redução de eventos cardiovasculares em adultos obesos com diabetes tipo II e doença cardiovascular com uma dose de 1,8 mg de liraglutida (Marso et al, 2016a). Outro estudo demonstrou um tempo maior para a progressão de pré-diabetes para diabetes (Ie Roux et al, 2017). Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, como náusea, vômitos, diarreia, hipoglicemia e anorexia, principalmente com as doses maiores. Outros raros incluem a pancreatite, doenças da vesícula biliar e insuficiência renal (Pi-Sunyer X et al, 2015). Contraindica-se seu uso durante a gestação, histórico pessoal de pancreatite, histórico pessoal ou familiar de câncer medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla 2A ou 2B.

### 3.3 SEMAGLUTIDA

Anvisa aprovou, no começo do ano de 2023, o uso de semaglutida para o tratamento da obesidade com base nos ensaios clínicos STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity).

A semaglutida é administrada uma vez por semana por via subcutânea, na dose máxima de 2,4 mg. Inicia-se com uma dose de 0,25mg uma vez por semana, durante quatro semanas, aumentando a dose a cada quatro semanas (0,25; 0,5; 1; 1,7; 2,4 mg). Se não tolerar, doses menores são aceitáveis desde que a perda de peso seja de pelo menos 5%. Estudos demonstraram eficácia na perda de peso em pacientes com e sem diabetes tipo II. No STEP 1, um estudo controlado randomizado (1961 adultos sem diabetes e um IMC de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  Kg/m<sup>2</sup> com  $\geq 1$  comorbidade relacionada ao peso, durante 68 semanas) demonstrou que a média de peso perdida foi maior no grupo que fez uso da semaglutida em comparação ao placebo (-15,3 versus -2,6 kg). No STEP 4, após 20 semanas de tratamento com semaglutida, os pacientes

que mantiveram o tratamento com a droga continuaram a perder peso do que aqueles que mudaram para o placebo, os quais tiveram recuperação do peso (Rubino et al, 2021). No STEP 5, em que considerou o tratamento uma vez por semana com semaglutida 2,4 mg como adjuvante à intervenção comportamental em adultos com sobrepeso (com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso) ou obesidade levou a uma redução inicial substancial no peso, na semana 104 os participantes do grupo semaglutida alcançaram uma perda de peso média de 15,2% desde o início - uma diferença de 12,6 pontos percentuais em relação ao placebo mais a intervenção comportamental e excede a perda de peso relatada em momentos semelhantes em ensaios com outras farmacoterapias para controle de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade (Wharton et al, 2023). No STEP 8, em um estudo controlado randomizado com duração de 68 semanas, a perda de peso foi maior no grupo que recebeu semaglutida 2,4mg uma vez por semana do que o que recebeu liraglutida 3mg uma vez ao dia (-15,8% versus -6,4%). A descontinuação da semaglutida está associada a uma recuperação do peso, reforçando o benefício do tratamento continuado da semaglutida. Estudos demonstram uma redução de eventos cardiovasculares em pacientes obesos com diabetes tipo II e doença cardiovascular ou doença renal crônica (Marso, 2016b). No STEP5, o tratamento com a semaglutida melhorou a circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica, níveis de hemoglobina glicada, colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade e triglicerídeos, proteína C-reativa (Wharton et al, 2023). Os principais efeitos adversos são gastrointestinais (náusea, diarreia e vômitos), tendendo a melhorar ao longo do tratamento e raramente levam à descontinuação do tratamento (Wilding et al, 2021). As contraindicações são a gestação, histórico de pancreatite, histórico de câncer medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla 2A ou 2B.

### 3.4 ORLISTATE

Essa droga inibe a lipase pancreática, alterando a digestão e absorção de gordura, com aumento da excreção fecal. Numa dieta contendo 30% de gordura, cerca de 30% das calorias compostas pela gordura tem a absorção inibida. Estudos demonstraram que o orlistat pode ajudar pessoas com uma dieta com baixo teor de gordura a perder peso (Yancy et al, 2010). Em uma meta-análise de 12 estudos, pacientes com e sem diabetes em uso de orlistat, em 12 meses, tiveram uma perda de 5 a 10Kg (8% do peso inicial) em comparação com 3 a 6Kg no grupo placebo, para uma diferença média subtraída de placebo de 3 kg (95% CI -3,9 a -2,0 kg). Essa perda se manteve após 24 a 36 meses de tratamento (Leblanc et al, 2011). Alguns ensaios também demonstraram que o orlistat contribuiu para a perda de peso e redução da hemoglobina

glicada em pacientes com diabetes (Hollander, 1998). Em uma meta-análise de 4 estudos, pacientes hipertensos e obesos tiveram uma redução da pressão arterial sistólica e diastólica (-2,5 e -1,9 mmHg, respectivamente) e perda de peso (-3,7 Kg) (Siebenhofer, 2016). Outros estudos demonstram uma redução das concentrações séricas de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (Tonstad et al, 1994) e da hipertrigliceridemia pós-prandial (Reitsma et al, 1994). Essa ação na redução da pressão arterial e nos valores lipídicos reforça os efeitos cardiovasculares do uso do orlistat. Os principais efeitos colaterais são gastrointestinais, a saber: borborigmos e cólicas intestinais, flatulências, incontinência fecal, fezes oleosas. Ocorrem numa frequência de 30% dos casos, com melhora em dietas menos gordurosas. Também há uma diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e beta-caroteno (Padwal et al, 2004). Além disso, a gordura não absorvida se liga ao cálcio entérico, diminuindo a sua absorção, o que leva a um aumento da absorção intestinal do oxalato, bem como a sua excreção renal. O oxalato livre pode induzir lesão renal aguda (Weir et al, 2011). Tais efeitos colaterais tornam o orlistate menos tolerado pelos pacientes, levando a interrupção do uso.

Recomenda-se uma dose diária de uma cápsula de 120mg, por via oral, três vezes ao dia, durante ou até uma hora após as refeições principais. Também se recomenda o uso de multivitamínico. Contraindica-se o uso durante a gestação, pacientes com má absorção crônica, colestase ou histórico de cálculos de oxalato de cálcio.

### 3.5 SIBUTRAMINA

A sibutramina promove o bloqueio da recaptção de noradrenalina e serotonina, promovendo a diminuição da ingestão alimentar. As doses usuais são de 10 mg/dia ou 15 mg/dia por via oral. A dose de 10 mg/dia está associada a sensação noturna de fome. Essa droga promove a perda eficiente do peso, sendo de 5% a 10 % do peso inicial conforme estudos realizados por James e colaboradores em 2000, mas também mostrou benefícios na manutenção do peso, o qual é um grande desafio para os pacientes que fazem o tratamento. (James et al, 2000)

Essa manutenção do peso está relacionada com a capacidade da droga em modificar os padrões comportamentais relacionado ao apetite, fato esse demonstrado por Logvinava e colaboradores em 2020, para tanto o estudo lançou mão da ressonância magnética em indivíduos com mais de 3 meses de uso de sibutramina. Os exames mostraram que houve alteração no córtex pré-frontal dorso lateral e área de ativação motora suplementar, tal modificação é responsável pelo efeito descrito acima.

O efeito da medicação vai além da perda de peso e sua manutenção pós perda, auxiliando na redução do risco cardiovascular e metabólico, conforme e evidenciado por AL-Tahami e colaboradores em 2007. O grupo que fez uso da sibutramina por mais de 9 meses, apresentou diminuição do IMC, do percentual de gordura corporal e visceral, da glicemia de jejum, diminuição dos níveis de adiponectina, da insulina de jejum, bem como diminuição da sua resistência.

Por outro lado, a medicação é proibida na Europa e nos Estados Unidos, pois estudos demonstraram que houve risco aumentado de ocorrer desfecho cardiovascular não fatais em indivíduos obesos cardiopatas (Estudo SCOUT – Philip & James, 2005). Por outro lado, a droga é utilizada no Brasil, isso porque a ANVISA se baseia no estudo PRIMAVERA, um estudo multicêntrico ocorrido na Rússia que evidenciou um aumento mínimo em desfecho cardiovascular em indivíduos saudáveis que fazem uso de sibutramina. Essa droga é contraindicada em pacientes com doença coronariana, hipertensão não controlada, hipertireoidismo ou com histórico de abuso de drogas.

Portanto, a medicação apresenta grandes benefícios na perda de peso, na manutenção desse e redução das comorbidades associadas a obesidade em indivíduos com baixo risco cardiovascular.

### 3.6 PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE NO BRASIL: TIRZEPATIDA

A tirzepatida é um agonista do receptor GLP-1 e do GIP e tende a ser mais eficaz do que os agonistas apenas do receptor GLP-1. Administrado por injeção subcutânea, uma vez por semana, nas doses de 5, 10 e 15mg (Willard et al, 2020). Em um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, com mais de 2500 adultos obesos e não diabéticos, após 72 semanas, a redução do peso corporal com todas as doses de tirzepatida (5, 10 e 15 mg) foi maior em comparação com o placebo (-16,1, -22,2 e -23,6 kg, respectivamente, versus -2,4 kg). Este é um grau substancial de redução de peso em resposta a um medicamento anti-obesidade em comparação com outros estudos. As reduções médias de peso ajustadas por placebo com medicamentos antiobesidade mais antigos atualmente aprovados pelo FDA para o tratamento da obesidade são de aproximadamente 3,0 a 8,6%, enquanto que a semaglutida 2,4 mg resultou em uma redução de peso ajustada por placebo de 12,4%, com quase um terço das pessoas tendo uma redução de peso de 20% ou mais. A cirurgia bariátrica resulta em redução de peso de aproximadamente 25 a 30% em 1 a 2 anos. Um estudo demonstrou que cerca de 36,2% dos participantes do grupo de 15mg de tirzepatida tiveram uma redução de pelo menos 25% do

peso. Embora não seja possível uma comparação direta desses estudos, o efeito da tirzepatida é expressivo no tratamento farmacológico da obesidade. O uso de tirzepatida também está associada a uma redução de fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, como circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica, insulina de jejum, lipídios e aspartato aminotransferase. Os principais efeitos adversos incluem náusea, diarreia e constipação, sendo leves a moderados e transitórios, ocorrendo com maior frequência durante o escalonamento da dose (Jastreboff et al, 2022).

#### 4 CONCLUSÃO

Por meio desta revisão, pode-se obter evidências atualizadas sobre as drogas aprovadas para o tratamento farmacológico no Brasil e que estão descritas na Diretriz Brasileira de Obesidade. Diversos estudos mostram a eficácia dessas drogas na perda de peso ao comparar com o placebo. Contudo, deve-se respeitar a individualidade de cada paciente conforme o percentual de perda de peso, comorbidades, tolerância e adesão a posologia. Além das três drogas descritas na 4ª Diretriz Brasileira de Obesidade (orlistate, sibutramina e liraglutida), esta revisão traz dados relevantes sobre a semaglutida, que foi aprovada recentemente pela Anvisa, e tirzepatida, que apresenta estudos promissores para seu uso futuro no país. A semaglutida está associada a uma perda de peso clinicamente impactante e sustentada com tratamento a longo prazo, além de melhoras nos fatores de risco cardiometabólicos. A tirzepatida, embora ainda não aprovada no Brasil, vem se mostrando como uma droga segura e eficaz para o tratamento da obesidade em comparação com as outras drogas, com resultados satisfatórios e impressionantes, o que pode estar relacionado com o benefício de ativar várias vias endógenas de hormônios estimulados por nutrientes que estão relacionados com a homeostase energética. Além disso, sempre associar o tratamento farmacológico com a prática de atividade física e dieta com restrição calórica para obter melhores desfechos. Mediante limitação em abordar toda a literatura disponível, alguns estudos e temas podem não ter sido citados ou abordados. Reforça que o objetivo desta revisão não é esgotar as informações sobre o assunto e sim estimular a comunidade médica sobre esse tema tão relevante no cenário atual.

## REFERÊNCIAS

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.

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; 27:155.

Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD007654.

le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389:1399.

Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373:11.

Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:843.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311.

Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325:1414.

Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834.

Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384:989.

Yancy WS Jr, Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med* 2010; 170:136.

Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:434.

Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21:1288.

Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:405.

Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD004094.

James, W. P., Astrup, A., Finer, N., Hilsted, J., Kopelman, P., Rössner, S., Saris, W. H., & Van Gaal, L. F. (2000). Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet (London, England)*, 356(9248), 2119–2125. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03491-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03491-7)

Logvinova, O., Kuznetsova, P., Tsvetkova, E., Kremneva, E., Troshina, E., Romantsova, T., Tanashyan, M., & Kolpakova, E. (2020). Study of the effect of sibutramine on central mechanisms of regulation of eating behavior in patients with obesity by means of fMRI. Preliminary results. *22nd European Congress of Endocrinology. Endocrine Abstracts*, 70(1). doi: 10.1530/endoabs.70. AEP311

Al-Tahami, B. A. M., Ismail, A. A. A. -, Sanip, Z., Yusoff, Z., Shihabudin, T. M. T. M., Singh, T. S. P., & Rasool, A. H. G. (2017). Metabolic and inflammatory changes with orlistat and sibutramine treatment in obese malaysian subjects. *Journal of Nippon Medical School*, 84(3), 125-132. doi:10.1272/jnms.84.125

Philip, W., & James, T. (2005). The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *European Heart Journal Supplements*, 7, 44–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sui086>

Dedov, I.I., Melnichenko, G. A., Troshina, E. A., Mazurina, N. V., & Galieva, M. O. (2018). Redução de Peso Corporal Associada ao Tratamento de Sibutramina: Resultados Gerais do Ensaio de Atenção Primária à Saúde da PRIMAVERA. *Obesity Facts*, 11(4), 335-343. <https://doi.org/10.1159/000488880>

Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020; 5.

Reitsma JB, Castro Cabezas M, de Bruin TW, Erkelens DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994; 43:293.

Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:205.

Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Garvey WT. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2023 Mar;31(3):703-715. doi: 10.1002/oby.23673. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36655300.