

Atualizações sobre os medicamentos da Diretriz Brasileira de Obesidade: uma revisão de literatura

Updates of the drugs of the Brazilian Obesity Guideline: a literature review

Actualizaciones de los medicamentos de la Guía Brasileña de Obesidad: una revisión de la literatura

Recebido: 18/02/2022 | Revisado: 25/02/2022 | Aceito: 06/03/2022 | Publicado: 12/03/2022

Gabriela Masiero Marcon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6264-888X>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: gabrielamasieromarcon@gmail.com

Andréia Cristina Conegero Sanches

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3108-7300>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: andriaconegero@gmail.com

Suzane Virtuoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0957-6431>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: suzane.virtuoso@unioeste.br

Resumo

Objetivo: atualizar os dados sobre os três medicamentos recomendados na Diretriz Brasileira de obesidade (2016) – sibutramina, orlistate e liraglutida – reunindo novas evidências produzidas nos últimos 5 anos. Metodologia: Foi realizada uma revisão de literatura utilizando as bases de dados PubMed, Scopus e Embase, foram incluídos estudos publicados entre 2017 e 2021, sem restrição de idioma. Resultados: No total foram incluídos 21 estudos, os quais trouxeram novas evidências sobre a sibutramina, orlistate e liraglutida. Considerações finais: A sibutramina mostrou-se segura e eficaz em pacientes obesos de baixo risco cardiovascular, o orlistate possui resultados relevantes no tratamento da síndrome do ovário policístico e da esteatose hepática não alcoólica, porém ainda apresenta reações adversas desagradáveis e a liraglutida mostra-se promissora, ocasionando perda de peso consistente e poucos efeitos adversos. Por outro lado, são necessários novos ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálise para levantar novas evidências de eficácia e segurança sobre o tema.

Palavras-chave: Obesidade; Sibutramina; Orlistate; Liraglutida.

Abstract

Objective: to update data on the three drugs recommended in the Brazilian Obesity Guideline (2016) – sibutramine, orlistat and liraglutide – gathering new evidence produced in the last 5 years. Methodology: A literature review was performed using the PubMed, Scopus and Embase databases, including studies published between 2017 and 2021, without language restriction. Results: In total, 21 studies were included, which brought new evidence on sibutramine, orlistat and liraglutide. Final considerations: Sibutramine proved to be safe and effective in obese patients with low cardiovascular risk, orlistat has relevant results in the treatment of polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver, but it still has unpleasant adverse reactions and liraglutide shows up promising, causing consistent weight loss and few adverse effects. On the other hand, new clinical trials, systematic reviews and meta-analysis are needed to raise new evidence of efficacy and safety on the topic.

Keywords: Obesity; Sibutramine; Orlistat; Liraglutide.

Resumen

Objetivo: actualizar los datos sobre los tres medicamentos recomendados en la Guía Brasileña de Obesidad (2016) – sibutramina, orlistat y liraglutida – reuniendo nuevas evidencias producidas en los últimos 5 años. Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed, Scopus y Embase, incluyendo estudios publicados entre 2017 y 2021, sin restricción de idioma. Resultados: En total, se incluyeron 21 estudios que trajeron nuevas evidencias sobre sibutramina, orlistat y liraglutida. Consideraciones finales: la sibutramina demostró ser segura y efectiva en pacientes obesos con bajo riesgo cardiovascular, el orlistat tiene resultados relevantes en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y el hígado graso no alcohólico, pero aún tiene reacciones adversas desagradables y la liraglutida se muestra prometedora, provocando pérdida de peso constante y pocos efectos

adversos. Por otro lado, se necesitan nuevos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metanálisis para generar nuevas evidencias de eficacia y seguridad en el tema.

Palabras clave: Obesidad; Sibutramina; Orlistate; Liraglutida.

1. Introdução

Conforme a Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica, a obesidade é caracterizada pelo excesso de peso e conseqüentemente acúmulo de gordura corporal, sendo mensurado por meio do Índice de Massa Corporal (IMC), onde valores iguais ou maiores que 30 kg/m² representam um paciente obeso, e valores iguais ou maiores que 25 kg/m² representam um paciente com sobrepeso (ABESO, 2020; WHO, 2000).

De acordo com a pesquisa Vigitel de 2019 observou-se a tendência de evolução desfavorável dos indicadores de sobrepeso e obesidade. No Brasil, houve um aumento de 72% dessa doença crônica nos últimos treze anos. Evidenciou-se que 55,4% da população brasileira está com sobrepeso e 19,8% está com obesidade (Vigitel, 2019).

O aumento da incidência da obesidade não se restringe ao Brasil, essa tendência ocorre a nível mundial. Em 2018 a Organização Mundial da Saúde fez uma projeção de que em 2025 cerca de 2,3 bilhões de pessoas estarão com excesso de peso e 700 milhões com obesidade em todo o mundo (ABESO, 2020).

Ainda, destaca-se a capacidade desta doença crônica predispor o desenvolvimento de outras comorbidades como cardiovasculares, diabetes, dislipidemias, problemas cardiorrespiratórios, apneia do sono entre outros problemas de saúde (Klauck et al., 2019).

De acordo com a Diretriz Brasileira de Obesidade (2016), o tratamento farmacológico da obesidade é indicado quando o indivíduo apresenta IMC maior ou igual a 30 kg/m² ou quando apresenta IMC maior ou igual a 25 kg/m² na presença de alguma comorbidade, ou ainda, quando o indivíduo falha em perder peso por meio de dieta com déficit calórico e exercícios físicos. A diretriz cita a sibutramina, o orlistate e a liraglutida como alternativas terapêuticas para o tratamento.

A Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO) é o órgão responsável pela elaboração das Diretrizes Brasileiras de Obesidade. No momento, encontra-se em vigência a quarta edição da Diretriz Brasileira de Obesidade, esta que teve sua última atualização no ano de 2016. Considerando a defasagem do documento, o objetivo desta revisão de literatura é atualizar os dados sobre os fármacos recomendados na diretriz, reunindo novas evidências produzidas nos últimos cinco anos.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura desenvolvida com base no livro “Tipos de revisão de literatura” publicado pela Biblioteca Prof. Paulo de Carvalho Mattos da UNESP (2015). Esta revisão não esgota as fontes de informação e pode estar sujeita a viés de seleção dos artigos.

As buscas foram concentradas no mês de janeiro de 2022 utilizando as bases de dados PubMed, Scopus e EMBASE, sendo incluídos estudos realizados nos últimos cinco anos (2017 a 2021). Não houve restrição de idioma nas buscas.

A estratégia de busca nas bases de dados utilizou as palavras-chave “sibutramine”, “orlistat”, “liraglutide” em buscas independentes. Além disso, utilizou-se o filtro “title/abstract” e “randomized controlled trials” com a finalidade de tornar a busca mais específica. Em seguida foram incluídos estudos relevantes para compor esta revisão de literatura conforme os critérios de elegibilidade detalhados no Quadro 1.

Quadro 1. Critérios de elegibilidade.

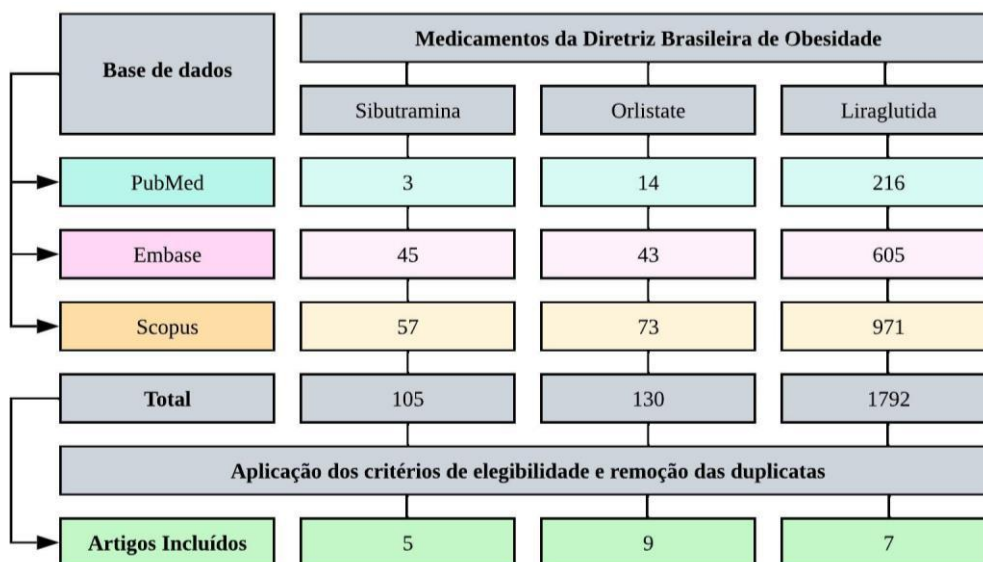
Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Associar-se ao objetivo do estudo; Artigos originais e resumos publicados em congressos; Disponibilidade do texto completo nas bases de dados; Publicados nos últimos cinco anos.	Artigos incompletos; Indisponíveis gratuitamente nas bases de dados; Estudos de revisão (narrativa, integrativa e sistemática).

Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

A busca estratégica nas bases de dados resultou em 2027 artigos, após a aplicação dos critérios de elegibilidade e remoção das duplicatas restaram 21 estudos relevantes para compor a revisão de literatura. Este processo está detalhado no Fluxograma 1.

Fluxograma 1. Busca estratégica de dados e aplicação dos critérios de elegibilidade.



Fonte: Autores (2022).

No Fluxograma 1 pode-se observar o grande número de artigos recuperados sobre a liraglutida, isso ocorreu pois trata-se de um fármaco relativamente novo, então o montante de estudos recuperados é tão discrepante dos outros dois medicamentos que já estão no mercado a mais tempo.

Os estudos incluídos estão detalhados no Tabela 1, demonstrando o país onde o estudo foi desenvolvido, qual a população estudada, o delineamento do estudo e seu objetivo.

Tabela 1. Estudos incluídos para compor o corpus da revisão de literatura.

Identificação	População	Amostra	Delineamento	Objetivo
Al-Tahami et al. * 2017 Malásia	Adultos obesos	76 pacientes	Ensaio clínico randomizado e controlado	Avaliar os efeitos de nove meses de intervenção com sibutramina ou orlistate sobre a composição corporal e marcadores inflamatórios.
Dedov et al. * 2018 Rússia	Adultos obesos	98,774 pacientes	Estudo multicêntrico e observacional	Avaliar a eficácia e segurança da terapia com sibutramina para o tratamento da obesidade à longo prazo.
Shupenina et al. * 2019 Rússia	Adultos e hipertensos	57 pacientes	Ensaio clínico não controlado	Avaliar a eficácia e segurança da sibutramina em pacientes com hipertensão controlada e estudar o efeito da droga no depósito de gordura epicárdica durante o uso por longo prazo.
Logvinova et al. * 2020 Rússia	Adultos obesos	53 pacientes	Ensaio clínico não controlado	Avaliar as mudanças de comportamento alimentar utilizando ressonância magnética funcional em pacientes com obesidade tratados com sibutramina por três meses.
Grilo et al. * 2020 Estados Unidos	Obesos/Transtorno de compulsão alimentar	191 pacientes	Ensaio clínico randomizado e controlado	Avaliar os efeitos à longo prazo da perda de peso promovida pela terapia comportamental associada a sibutramina e orlistate.
Patni et al. ** 2018 Estados Unidos	Jovens com hiperlipoproteinemia tipo I	2 pacientes	Ensaio clínico randomizado de rótulo aberto	Avaliar a eficácia do orlistate na redução de triglicérides em pacientes com hiperlipoproteinemia tipo I.
Kristensen et al. ** 2017 Inglaterra	Adultos obesos	38 pacientes	Ensaio clínico randomizado e controlado	Avaliar se a fibra de linhaça ou o cálcio leiteiro associado ao orlistate seria capaz reduzir os efeitos gastrointestinais do medicamento.
Ruan et al. ** 2018 China	Mulheres com sobrepeso e SOP	240 pacientes	Ensaio clínico randomizado de rótulo aberto	Avaliar o efeito do Diane 35 com orlistate ou metformina em pacientes obesas e com SOP.
Salehpour et al. ** 2018 Irã	Mulheres com SOP	32 pacientes	Ensaio clínico não controlado	Avaliar os efeitos do orlistate na perda de peso e nos níveis de hormônios andrógenos entre mulheres com SOP.
Min et al. ** 2019 China	Mulheres obesas e com SOP	50 pacientes	Estudo comparativo randomizado prospectivo	Avaliar o efeito da intervenção com orlistate para reduzir gordura visceral e gordura corporal total em pacientes com sobrepeso e SOP.
Ye et al. ** 2019 China	Adultos com EHNA	191 pacientes	Ensaio clínico randomizado de rótulo aberto	Avaliar o efeito do orlistate em pacientes com EHNA.
Holmbäck et al. ** 2020 Suécia	Homens adultos obesos	67 pacientes	Ensaio clínico randomizado e controlado	Avaliar a eficácia da associação de orlistate e acarbose em relação à tolerabilidade, apetite e glicemia.
Nguyen et al. ** 2020 Estados Unidos	Adultos saudáveis	5 participantes	Ensaio clínico randomizado e controlado cross-over	Avaliar se o orlistate causa aumento de GLP-1 e PYY e se esse aumento é proporcional a mudanças na fome e saciedade relatadas pelos pacientes.
Esmail et al. ** 2021 Iraque	Adultos com EHNA	50 pacientes	Ensaio clínico controlado por placebo de rótulo aberto	Avaliar os efeitos da terapia com orlistate à curto prazo em paciente com EHNA e explorar seus efeitos nos escores de fibrose hepática.
Mann et al. *** 2017 Alemanha	Pacientes com desfechos renais após tratamento com liraglutida	605 pacientes	Ensaio clínico randomizado e controlado	Avaliar os desfechos renais à longo prazo em pacientes que utilizam liraglutida.
Larsen et al. *** 2017 Dinamarca	Adultos com esquizofrenia	214 pacientes	Ensaio clínico randomizado e controlado	Avaliar o efeito da liraglutida em pacientes com esquizofrenia em tratamento com clozapina ou olanzapina.
Le Roux et al. *** 2017 Europa	Adultos obesos pré-diabéticos	2254 pacientes	Ensaio clínico randomizado e controlado	Avaliar quantos indivíduos com pré-diabetes desenvolveram diabetes tipo 2 após 3 anos de acompanhamento em uso de liraglutida ou placebo.
Tamborlane et al. *** 2019 Europa	Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos com diabetes tipo 2	135 pacientes	Ensaio clínico randomizado e controlado	Verificar se a associação de liraglutida com metformina é capaz de fornecer controle glicêmico em jovens com diabetes tipo 2.
Kelly et al. ***	Adolescentes de 12 a	251 pacientes	Ensaio clínico	Avaliar a eficácia do tratamento com

2020 Estados Unidos	17 anos com obesidade		randomizado e controlado	liraglutida em adolescentes comparando com placebo e alterações de estilo de vida.
Garvey et al. *** 2020 Inglaterra	Adultos com sobrepeso e diabetes tipo 2	396 pacientes	Ensaio clínico randomizado e controlado	Avaliar a eficácia da liraglutida em pacientes com sobrepeso e diabetes tipo 2 comparando ao placebo.
Marso et al. *** 2020 Estados Unidos	Adultos obesos com diabetes tipo 2 e insuficiência cardíaca	9340 pacientes	Ensaio clínico multicêntrico randomizado e controlado	Investigar o efeito da liraglutida em eventos cardiovasculares e mortalidade em paciente com histórico de insuficiência cardíaca.

Legenda: * representa os estudos sobre sibutramina. ** representa os estudos sobre orlistate. *** representa os estudos sobre liraglutida. Fonte: Autores (2022).

3.1 Sibutramina

Sua ação baseia-se no bloqueio da recaptação de noradrenalina e serotonina ocasionando a redução da ingestão alimentar. Conforme estudos clínicos, a média de perda de peso nos pacientes tratados é de 5 a 10% do peso inicial, e esta perda de peso pode se manter por até dois anos após o início do tratamento. (James et al., 2000). Estudos apontaram, que na população obesa e com doença cardiovascular, existe um risco de 16% de desfechos cardiovasculares não fatais levando a proibição do medicamento na Europa (Caterson et al., 2012). No Brasil, a sibutramina é liberada, porém é rigidamente fiscalizada através da sua prescrição e dispensação mediante Notificação de receita B2 acompanhada de um termo de responsabilidade do prescritor (RDC N°13, 2010).

Nos últimos 5 anos não foram desenvolvidos muitos estudos sobre a sibutramina. Acerca da perda de peso promovida pelo medicamento, Al-Tahami et al., (2017) observou, após 9 meses de tratamento, perda de peso, melhora significativa no IMC, percentual de gordura corporal e visceral, glicemia de jejum, níveis de adiponectina, níveis de insulina em jejum e aumento da sensibilidade à insulina nos grupos que receberam o medicamento, demonstrando que ele poderia ser útil na redução de riscos metabólicos e cardiovasculares em indivíduos obesos.

Por outro lado, um estudo comparou o método “behavioral weight loss” com o método de “stopped care” que associava terapia comportamental com sibutramina e orlistate, porém ao final de 12 meses de acompanhamento a perda de peso em ambos os grupos foi equivalente, colocando em xeque a eficácia desses agentes antiobesidade (Grilo et al., 2020).

Além disso, os pesquisadores ainda tentam decifrar o que a sibutramina ocasiona no cérebro dos pacientes, um estudo desenvolvido recentemente por Logvinova et al., (2020) utilizando ressonância magnética funcional, demonstrou que a sibutramina alterou o córtex pré-frontal dorso lateral e a área de ativação motora suplementar após 3 meses de tratamento, essas alterações demonstram que o medicamento promove mudança dos padrões alimentares no cérebro podendo indicar um aumento do controle do apetite dos pacientes.

Com relação a segurança da sibutramina, a mesma foi proibida nos Estados Unidos e no continente Europeu em 2010, após a divulgação do estudo SCOUT (Philip & James, 2005), que demonstrou o aumento do risco de infarto e doenças cardiovasculares em uma população obesa e com alto risco cardiovascular (infarto ou AVC prévio ou diabetes/hipertensão descontrolada) durante o uso do medicamento.

Atualmente, existem novas evidências de segurança que apontam que a sibutramina pode ser usada em pacientes obesos de baixo risco cardiovascular. O estudo PRIMAVERA teve um delineamento observacional, multicêntrico, desenvolvido em 142 cidades da Rússia e com a participação de 98,744 pacientes e demonstrou um aumento insignificante no risco de infarto em populações saudáveis em uso da sibutramina, indicando que seu uso em pacientes saudáveis (sem doenças cardiovasculares) não aumenta o risco de infartos ou distúrbios de circulação cerebral (Dedov et al., 2018).

A decisão da ANVISA de tornar a sibutramina um medicamento de controle especial pertencente à lista B2 na RDC N° 13 de 2010, e não a proibir como foi feito em outros países, está de acordo com os dados do estudo PRIMAVERA, e o rigor da resolução que regulamenta o uso/prescrição deste medicamento contribui para uma maior segurança durante o tratamento

(RDC Nº 13, 2010; Dedov et al., 2018).

Além disso, foi realizado um estudo em 57 pacientes com obesidade e hipertensão controlada utilizando a sibutramina como agente antiobesidade por seis meses, após este período pode-se observar redução significativa na espessura da gordura epicárdica e redução da massa indexada ao miocárdio do ventrículo esquerdo, sem alterar a pressão arterial. Desta forma, além de promover a perda de peso a sibutramina pode reduzir o progresso de comorbidades associadas a obesidade (Shupenina et al., 2019).

Foram observadas diversas limitações nos estudos sobre a sibutramina incluídos nesta revisão. Um exemplo disso é o estudo de Dedov et al., (2018) que é multicêntrico e com um número amostral expressivo, por outro lado, trata-se de um estudo observacional com alto risco de viés o que acaba reduzindo a força da evidência produzida.

Outro fator limitante são os estudos experimentais com baixo número de participantes e que não são randomizados e controlados, como o caso de Shupenina et al., (2019) ou ainda o estudo de Logvinova et al., (2020) que traz apenas dados preliminares sobre como a sibutramina afeta o córtex cerebral. Isso demonstra a necessidade de novos estudos, com delineamentos mais precisos e que gerem evidências mais robustas.

3.2 Orlistate

Trata-se de um análogo da lipstatina, inibidor de lipases gastrointestinais, que age fazendo com que um terço dos triglicerídeos ingeridos permaneçam não digeridos e não sejam absorvidos pelo intestino, sendo eliminados pelas fezes, ocasionando por consequência a perda de peso. Por outro lado, ocorre uma maior incidência de esteatorreia, flatos com descarga de gordura e urgência fecal, efeitos relacionados ao seu mecanismo de ação (Coutinho, 2009).

Estudos demonstraram que o orlistate não afeta a secreção de peptídeo pós-prandial (PYY) ou de peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), estes que são responsáveis pelo controle do apetite e saciedade. Esse achado foi confirmado através de escala de fome e saciedade preenchidas pelos participantes do estudo, evidenciando que a inibição da lipase intestinal com auxílio do orlistate não altera os padrões de fome e saciedade e que a perda de peso ocorre por outros meios (Nguyen et al., 2020).

Existem novas evidências que apontam que o orlistate pode ser benéfico para o tratamento da doença hepática gordurosa visto que reduz os níveis de triglicerídeos e enzimas hepáticas, melhora a resistência insulínica e diminui a infiltração gordurosa no fígado, além de ocasionar melhora dos parâmetros antropométricos, podendo ser indicado para indivíduos obesos e portadores de EHNA (Ye et al., 2021).

O orlistate ainda demonstrou importantes resultados no tratamento da hiperlipoproteinemia tipo I (quilomicronemia familiar), doença genética rara que acomete 1/1000000 de pessoas, onde ocasionou redução dos triglicerídeos quando associado a uma dieta extremamente baixa em gordura, porém o estudo tem como uma das principais limitações o tamanho amostral (N = 2), mas a evidência não pode ser ignorada devido a raridade da doença, porém novos estudos são necessários (Patni et al., 2018).

O orlistate vem se mostrando importante para o tratamento da SOP, a grande maioria das mulheres que sofrem desta síndrome apresentam sobrepeso ou obesidade, o medicamento foi capaz de reduzir o peso, IMC, circunferência da cintura e ainda ocasionou notável redução nos níveis de testosterona – o hormônio mais importante da síndrome – demonstrando sua importância no manejo dessas pacientes (Salehpour et al., 2018).

Estudo de Ruan et al., (2018) apontou que o orlistate + Diane 35 (acetato de ciproterona + etinilestradiol) foi capaz de reduzir a produção de hormônios andrógenos – como a testosterona – além de promover perda de gordura corporal. Já a associação de drospirenona e etinilestradiol com o orlistate promoveu maior perda de gordura visceral, o que diminuiu consideravelmente o risco de doenças cardiovasculares (Min et al., 2019).

O orlistate é um medicamento com bom perfil de eficácia para perda de peso, porém apresenta uma série de efeitos colaterais desagradáveis. Com base nesse problema, Holmback et al., (2020) tentaram associar o orlistate e a acarbose como um novo fármaco para perda de peso, observou-se menor ocorrência de fezes líquidas e oleosas e incontinência fecal, além de relatos de redução do apetite e redução da glicose pós-prandial o que demonstra que a associação dos medicamentos tem potencial para o tratamento da obesidade.

Ainda na tentativa de reduzir o desconforto do tratamento com orlistate, Kristensen et al., (2017) tentaram associar as fibras de linhaça ou o cálcio leiteiro ao tratamento. Porém os efeitos adversos continuaram ocorrendo e observou-se uma maior eliminação de gordura nas fezes o que poderia ocasionar maior perda de peso, porém mais estudos são necessários para comprovar se as fibras potencializam a perda de peso promovida pelo orlistate.

O orlistate é um medicamento relativamente novo, então a quantidade de estudos sobre ele ainda é bastante expressiva, neste contexto, nem todos os estudos foram incluídos nesta revisão. Em linhas gerais o orlistate possui grande potencial para o tratamento da obesidade e para evitar a progressão de comorbidades, porém sua grande limitação são os efeitos adversos gastrointestinais.

3.3 Liraglutida

Uma das novidades recentemente aprovadas é o uso da liraglutida, um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), atuando diretamente sobre os receptores cerebrais que controlam o apetite, através do aumento da sensação de saciedade e redução da sensação de fome, devido a sua ação de retardar o esvaziamento gástrico, desta forma, ocorre redução da ingestão alimentar e consequente perda de peso (Novo Nordisk, 2019). A dose aprovada para o tratamento da obesidade é de 3,0mg por via subcutânea uma vez ao dia, sendo que sua meia-vida gira em torno de 13 horas e a perda de peso mostra-se significativa quando acompanhada de baixo consumo calórico e atividades físicas. Os eventos adversos mais frequentes são náusea, vômito e diarreia, com duração transitória e intensidade leve a moderada (Santos, 2018).

É importante destacar a função do GLP-1 endógeno, este que é um hormônio incretínico secretado pelas células enteroendócrinas quando há presença de nutrientes no lúmen intestinal, sua ação tem meia vida de 2 minutos e atuam estimulando a secreção de insulina e inibição da secreção de glucagon, inibição da secreção de ácido gástrico e esvaziamento gástrico do estômago, devido a todos estes efeitos fisiológicos ocorre uma diminuição do consumo alimentar e consequente perda de peso. Todavia, o GLP-1 endógeno é rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), então os análogos sintéticos desta incretina estão sendo amplamente estudados devido ao seu potencial no tratamento da diabetes e da obesidade (Alvarez-Leite et al., 2016).

Os análogos sintéticos do GLP-1 como a liraglutida, enviam ao tronco cerebral e ao hipotálamo uma mensagem semelhante ao que ocorre quando há consumo alimentar, desencadeando todos os efeitos fisiológicos no organismo. Ocasionalmente retardando o esvaziamento gástrico, aumento da secreção de insulina, bloqueio da secreção de glucagon e da gliconeogênese e essa sucessão de eventos gera a sensação de saciedade, induzindo desta forma a perda de peso. Por outro lado, o grande benefício destes análogos sintéticos é que sua meia vida é maior, permitindo o aproveitamento pleno dos seus efeitos no organismo (Lopes et al., 2020).

Alguns estudos ainda tentam elucidar os mecanismos que levam a liraglutida a reduzir o peso corporal. Kadouh et al., (2020) evidenciaram que o uso da liraglutida reduz o volume máximo tolerado pelo estômago após as refeições, ainda, é capaz de modular a preferência gustativa do paciente, reduzido o desejo em comer algo doce, salgado ou gorduroso, além de aumentar a sensação de saciedade. Outro ponto importante é que o medicamento reduz os estoques regionais de gordura corporal sem reduzir a massa magra.

A grande maioria dos novos estudos sobre a liraglutida são a respeito da sua segurança em diferentes faixas etárias e

comorbidades.

Estudo realizado em adolescentes de 12 a 18 anos demonstraram redução significativa de peso e IMC nesta população, foram observados como principais eventos adversos os de origem gastrointestinal, como náusea, vômito e diarreia, que ocorreram nas primeiras 4 a 8 semanas do tratamento, durante o aumento da dose da liraglutida. Ocorreram poucos eventos adversos graves, entre eles pancreatite de gravidade moderada e quadros de hipoglicemia leve (Kelly et al., 2020).

O mesmo autor, aplicou questionários de saúde mental no grupo liraglutida e placebo, onde não houve diferenças significativas. No entanto, ao longo do experimento, no dia 340 do estudo, houve um suicídio no grupo tratado, mas que não foi relacionado ao uso do medicamento conforme os pesquisadores e patrocinadores. E a ideação suicida foi relatada por 2 pacientes, um de cada grupo (Kelly et al., 2020).

Ainda, foi desenvolvido um estudo na população com esquizofrenia (N = 103), em uso de clozapina ou olanzapina, associada a liraglutida. Observou-se que a droga foi eficaz e segura, promoveu redução do peso corporal, da circunferência da cintura, da gordura visceral e da pressão arterial, melhorando ainda a tolerância à glicose, em contrapartida, foram observados os eventos adversos tradicionais, de origem gastrointestinal. Não houve alterações na gravidade da doença psiquiátrica e na qualidade de vida dos pacientes (Larsen et al., 2017).

Também foi conduzido um estudo em adolescentes com diabetes mellitus tipo 2 associando metformina e liraglutida, nos quais observou-se melhora do controle glicêmico quando os dois fármacos foram utilizados em conjunto, por outro lado, houve aumento da frequência de eventos gastrointestinais (Tamborlane et al., 2019).

Outro estudo conduzido por um período de 3 anos demonstrou que a liraglutida quando utilizada na população pré-diabética reduz o risco de desenvolver diabetes futuramente (2% teve diabetes no grupo tratado vs. 6% teve diabetes no grupo placebo) (Le Roux et al., 2017) e que quando é utilizada na população diabética pode reduzir o risco de desenvolver a doença renal diabética ou pode evitar sua progressão, dado observado após acompanhamento por 3 anos e 8 meses (Maan et al., 2017).

Em pacientes diabéticos insulino-dependentes, o uso associado da liraglutida permitiu que uma dose menor da insulina basal fosse utilizada e observou-se quadros de hipoglicemia numa frequência menor. Além disso, a liraglutida promoveu perda de peso, redução da hemoglobina glicada e melhor controle glicêmico, evidenciando os benefícios do seu uso (Garvey et al., 2020).

Com relação a população diabética de alto risco cardiovascular Marso et al., (2020) os acompanhou por um período de 3,5 a 5 anos após o uso da liraglutida, houve redução no número de óbitos por causas cardiovasculares e não houve aumento de risco de hospitalização neste mesmo grupo, sendo assim, a liraglutida pode ser adequada para pacientes com DM2 com ou sem histórico de insuficiência cardíaca.

De acordo com os resultados obtidos, os dados são promissores, porém foram encontradas algumas limitações, principalmente no que diz respeito ao que se conhece sobre a segurança da liraglutida. O estudo de Kelly et al., (2020), aborda a ocorrência de suicídio e ideação suicida, e comentam não estar relacionado ao medicamento, porém o estudo foi patrocinado, o que pode acarretar em uma fonte de viés, de acordo com as diretrizes de qualidade de estudos, portanto são necessárias novas pesquisas sobre este possível evento adverso.

4. Considerações Finais

Por meio deste estudo foi possível levantar novas evidências sobre os medicamentos constantes na Diretriz Brasileira de Obesidade.

O uso de sibutramina mostra-se seguro e eficaz em indivíduos obesos e de baixo risco cardiovascular, podendo impedir ou retardar a progressão de outras comorbidades associadas a obesidade. Ainda, demonstrou capacidade de alterar áreas cerebrais responsáveis pelo comportamento alimentar, podendo ser uma boa aliada no tratamento farmacológico da

obesidade.

O orlistate, além de ocasionar perda de peso significativa apresentou resultados excelentes para o manejo de doenças como a SOP e a EHNA. Por outro lado, são necessários novos estudos de aprimoramento da formulação do orlistate visando a redução dos efeitos adversos desagradáveis do medicamento.

Quando a liraglutida foi inserida na diretriz era um medicamento novo e vários pontos sobre seu mecanismo de ação ainda não estavam elucidados. A grande maioria dos estudos surgiram a partir de 2017 e isso evidencia a necessidade de atualização do guia brasileiro. A liraglutida vem se mostrando uma opção promissora para o tratamento da obesidade, além de ocasionar perda de peso consistente apresenta baixo número de eventos adversos.

Considerando que a revisão narrativa de literatura não tem a obrigatoriedade de esgotar as fontes de informação e que a seleção e interpretação dos estudos está sujeita a subjetividade dos autores, são necessários novos estudos de revisão sistemática e metanálise para obter respostas mais confiáveis e assertivas sobre a efetividade e segurança destes medicamentos. Este estudo tem como principal limitação não abranger toda a literatura disponível sobre o assunto, então alguns temas importantes podem não ter sido abordados.

Referências

- 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
- Alvarez-Leite, J. I., Soares, F. L. P., & Teixeira, L. G. (2016). *Controle Neuroendócrino da Saciedade. Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica*, November, 389-410. <https://doi.org/10.5151/9788580391893-16>
- Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Sobrepeço (ABESO). (2020, February 26). Obesidade e sobrepeço. ABESO. Retrieved January 10, 2022, from <https://abeso.org.br/conceitos/obesidade-e-sobrepeço/>
- Associação Brasileira para Estudo da Obesidade. (2016). Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 7-186. <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>
- Biblioteca Prof. Paulo de Carvalho Mattos*. Tipos de revisão de literatura. Universidade Estadual de São Paulo (UNESP). 2015. Retrieved February, 26, 2022, from <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura>
- Caroline Maliska Klauk, G. Â. G. Z., & Débora Regina Hendges Poletto Pappen, N. R. T. B. (2019). Comorbidades associadas à obesidade em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 2(12), 588-596.
- Caterson, I. D., Finer, N., Coutinho, W., Van Gaal, L. F., Maggioni, A. P., Torp-Pedersen, C., Sharma, A. M., Legler, U. F., Shepherd, G. M., Rode, R. A., Perdok, R. J., Renz, C. L., James, W. P., & SCOUT Investigators (2012). Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 14(6), 523-530. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x>
- Coutinho W. (2009). The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 53(2), 262-270. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000200018>
- 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>
- Esmail, V. A. W., Mohammed, M. O., & Al-Nimer, M. S. M. (2021). Short-term orlistat therapy improves fatty infiltration indices and liver fibrosis scores in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Arab Journal of Gastroenterology*, 22(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.12.005>
- Garvey, W. T., Birkenfeld, A. L., Dicker, D., Mingrone, G., Pedersen, S. D., Satylganova, A., Skovgaard, D., Sugimoto, D., Jensen, C., & Mosenzon, O. (2020). Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*, 43(5), 1085-1093. <https://doi.org/10.2337/dc19-1745>
- Grilo, C. M., White, M. A., Ivezaj, V., & Gueorguieva, R. (2020). Randomized controlled trial of behavioral weight loss and stepped care for binge-eating disorder: 12-month follow-up. *Obesity*, 28(11), 2116-2124. doi:10.1002/oby.22975
- Holmbäck, U., Forslund, A., Grudén, S., Alderborn, G., Söderhäll, A., Hellström, P. M., & Lennernäs, H. (2020). Effects of a novel combination of orlistat and acarbose on tolerability, appetite, and glucose metabolism in persons with obesity. *Obesity Science and Practice*, 6(3), 313-323. <https://doi.org/10.1002/osp4.405>
- 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)

- Kadouh, H., Chedid, V., Halawi, H., Burton, D. D., Clark, M. M., Khemani, D., Vella, A., Acosta, A., & Camilleri, M. (2020). GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(5), 1552–1563. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz140>
- Kelly, A. S., Auerbach, P., Barrientos-Perez, M., Gies, I., Hale, P. M., Marcus, C., Mastrandrea, L. D., Prabhu, N., Arslanian, S., & NN8022-4180 Trial Investigators (2020). A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *The New England journal of medicine*, 382(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>
- Kristensen, M., Juul, S. R., Sørensen, K. V., Lorenzen, J. K., & Astrup, A. (2017). Supplementation with dairy calcium and/or flaxseed fibers in conjunction with orlistat augments fecal fat excretion without altering ratings of gastrointestinal comfort. *Nutrition and Metabolism*, 14(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0164-8>
- Larsen, J. R., Vedtofte, L., Jakobsen, M., Jespersen, H. R., Jakobsen, M. I., Svensson, C. K., Koyuncu, K., Schjerning, O., Oturai, P. S., Kjaer, A., Nielsen, J., Holst, J. J., Ekstrøm, C. T., Correll, C. U., Vilsbøll, T., & Fink-Jensen, A. (2017). Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 74(7), 719–728. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1220>
- le Roux, C. W., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Lau, D., Van Gaal, L., Ortiz, R. V., Wilding, J., Skjøth, T. V., Manning, L. S., Pi-Sunyer, X., & SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group (2017). 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* (London, England), 389(10077), 1399–1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)
- 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
- Lopes, G. G. C., Pullig, E. de A., Netto, G. P. M., Matos, I. C., Ribeiro, J. M., & de Oliveira, A. M. (2020). Liraglutida e outros análogos do glp-1: nova perspectiva no tratamento do sobrepeso e obesidade. *Revista Atenas Higeia*, 2(3), 36 - 42.
- Mann, J., Ørsted, D. D., Brown-Frandsen, K., Marso, S. P., Poulter, N. R., Rasmussen, S., Tornøe, K., Zinman, B., Buse, J. B., & LEADER Steering Committee and Investigators (2017). Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 377(9), 839–848. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>
- Mapa da Obesidade. (2019). *Abeso*. <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade>
- Marso, S. P., Baeres, F., Bain, S.C., Goldman, B., Husain, M., Nauck, M. A., Poulter, N. R., Pratley, R.E., Thomsen, A.B., Buse, J.B., & LEADER Trial Investigators (2020). Efeitos da liraglutida em desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes com ou sem insuficiência cardíaca. *Revista do Colégio Americano de Cardiologia*, 75(10), 1128–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.063>
- Min, M., Ruan, X., Gu, M., & Mueck, A. O. (2019). A prospective randomized comparative study of comprehensive intervention using Orlistat to reduce visceral fat of overweight or obese PCOS patients. *Maturitas*, 124(2019), 180. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.181>
- Nguyen, N. N., Kolobova, I., Wolfe, B. M., & Purnell, J. Q. (2020). Short-term intestinal lipase inhibition in normal-weight individuals does not affect postprandial peptide YY3-36 and glucagon-like peptide-1 levels, hunger or satiety. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(12), 2499–2503. <https://doi.org/10.1111/dom.14182>
- NOVO NORDISK. (2019). Saxenda ® liraglutida. 1–27. https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/Profissionais_da_Saude/Bulas-profissionais-de-saude/Saxenda_Bula_Profissional.pdf
- Patni, N., Quittner, C., & Garg, A. (2018). Orlistat Therapy for Children With Type 1 Hyperlipoproteinemia: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 103, 2403–2407. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00369>
- 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>
- Resolution of the Collegiate Board - RCB No. 13. It provides for the updating of Annex I, Lists of Narcotic Substances, Psychotropic Substances, Precursors and Others under Special Control, ordinance SVS/MS no. 344, of May 12, 1998 and provides other measures. Brasília, Brazil, March 26, 2010. Recovered from <https://is.gd/RJxPdD>
- Ruan, X., Song, J., Gu, M., Wang, L., Wang, H., & Mueck, A. O. (2018). Effect of Diane-35, alone or in combination with orlistat or metformin in Chinese polycystic ovary syndrome patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297(6), 1557–1563. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4762-0>
- Salehpour, S., Hosseini, S., Nazari, L., Saharkhiz, N., & Zademodarras, S. (2018). Effects of orlistat on serum androgen levels among iranian obeswomen with polycystic ovarian syndrome. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, 22(3), 180–184. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180033>
- SANTOS, J. S. (2018). Avaliar o uso de Liraglutida na redução de peso em pessoas diabéticas e não diabéticas. *Revista Especialize On-Line IPOG*, Ano 9(15), 1–14.
- Shupenina, E. Y., Yushchuk, E. N., Vasyuk, Y. A., Yureneva, S. V., & Dubrovina, A. V. (2019). The experience of sibutramine administration in patients with obesity and controlled arterial hypertension. *Obesity and Metabolism*, 16(2), 42–48. <https://doi.org/10.14341/omet9789>
- Tamborlane, W. V., Barrientos-Pérez, M., Fainberg, U., Frimer-Larsen, H., Hafez, M., Hale, P. M., Jalaludin, M. Y., Kovarenko, M., Libman, I., Lynch, J. L., Rao, P., Shehadeh, N., Turan, S., Weghuber, D., Barrett, T., & Ellipse Trial Investigators (2019). Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 381(7), 637–646. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903822>
- Vigilância de Fatores De Risco e Proteção Para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL). (2020). Vigitel Brasil 2019. In Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores

de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados.
https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf

World Health Organization (WHO). (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic (WHO Technical Report Series). *World Health Organization*.

Ye, J., Wu, Y., Li, F., Wu, T., Shao, C., Lin, Y., Wang, W., Feng, S., & Zhong, B. (2019). Effect of orlistat on liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease with obesity: assessment using magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 12. <https://doi.org/10.1177/1756284819879047>