

# ÍNDICE

	Página
<b>Resumo</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Introdução</b> .....	4
<b>Obesidade: a epidemia do século XXI</b> .....	6
Epidemiologia .....	6
Avaliação e classificação .....	7
Consequências .....	9
Etiologia .....	12
<b>Mecanismos do apetite</b> .....	13
<b>Alvos terapêuticos</b> .....	19
<b>Tratamento da obesidade</b> .....	21
Tratamento não farmacológico .....	22
Tratamento farmacológico .....	24
▪ Breve história .....	26
▪ Fármacos recentemente desenvolvidos .....	32
– Bupropiona/Naltrexona (Contrave <sup>®</sup> )	
– Pramlintide/metreleptina	
– Fentermina/topiramato (Qsymia <sup>®</sup> )	
– Lorcaserina (Belviq <sup>®</sup> )	
▪ Farmacoterapia da obesidade comercializada atualmente .....	46
▪ Fármacos em investigação .....	47
– Bupropiona/Zonisamida (Empatic <sup>®</sup> )	
– Tesofensina	
– Cetilistat	
– Análogos do GLP-1: liraglutido (Victoza <sup>®</sup> ) e exenatide (Byetta <sup>®</sup> )	
– Inibidores do NPY	
– Obinepitide e outros agonistas dos recetores Y2 e Y4	
<b>Conclusão</b> .....	54
<b>Referências</b> .....	56

## RESUMO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define obesidade como uma patologia em que o excesso de gordura corporal acumulado, devido a um balanço crónico de energia positivo, pode atingir graus capazes de afetar negativamente a saúde.

O aumento dramático da sua prevalência nas últimas quatro décadas levou a que a OMS a considerasse a epidemia global do século XXI, constituindo um importante problema de saúde pública a nível mundial que implica um grande número de doentes sob risco de complicações. A obesidade está, de facto, associada a um aumento substancial da morbilidade e mortalidade prematura, assim como ao comprometimento da qualidade de vida e a grandes custos de cuidados de saúde.

Apesar disso, a obesidade é uma das principais causas de morte prevenível e estudos mostram que uma perda de 10% do peso corporal está associada a diminuição da morbilidade.

A modificação do estilo de vida tem baixa eficácia a longo prazo, exigindo tratamento farmacológico ou cirúrgico. O tratamento cirúrgico tem alguma eficácia, mas o risco de complicações não é menosprezável. Apesar de um passado de fracassos, o tratamento farmacológico da obesidade é promissor, com dois novos fármacos aprovados em 2012 nos Estados Unidos da América e contando com muitos projetos de investigação em desenvolvimento atualmente, alguns já numa fase avançada e com boas perspetivas futuras.

Neste artigo de revisão pretende-se rever todos os fármacos já aprovados e os que se encontram numa fase avançada de investigação para o tratamento da obesidade.

**Palavras chave:** obesidade, regulação do apetite, agentes anti-obesidade, orlistat, fentermina/topiramato, lorcaserina, fármacos em investigação.

## ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) defines obesity as a medical condition of excessive body fat accumulation due to a chronic positive energy balance, to the extent that it can reach levels capable of adversely affecting health.

The dramatic increase in its prevalence over the past four decades has led the WHO to consider it as the global epidemic of the 21<sup>st</sup> century, constituting a major public health problem involving a great number of patients at risk of complications in the whole world. In fact, obesity is associated with substantial increases in morbidity and premature mortality, as well as impaired quality of life and large healthcare costs.

Nevertheless, obesity is a major cause of preventable death and studies show that a 10% loss of body weight is associated with decreased morbidity.

Lifestyle modification has low long-term efficacy, requiring pharmacological or surgical treatment. Surgical treatment has some efficacy, but the risk of complications is not insignificant. Despite a history of failures, the pharmacological treatment of obesity is promising with two new drugs approved in 2012 in the United States and with many research projects currently in development, some of them already at an advanced stage and with good prospects for the future.

This article reviews all drugs already approved and those that are at an advanced stage of investigation for the treatment of obesity.

**Key-words:** obesity, appetite regulation, anti-obesity agents, orlistat, phentermine/topiramate, lorcaserin, investigational drugs.

## INTRODUÇÃO

A obesidade resulta de um desequilíbrio entre o ganho e o gasto de energia. Esta é uma doença sistémica, crónica e multifatorial, que decorre de uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais.<sup>1,2</sup>

Nas últimas quatro décadas, profundas alterações no padrão de comportamento alimentar, na atividade física e no estilo de vida (influenciado pela globalização e stresse psicossocial), associadas à predisposição genética individual, levaram a um aumento alarmante da prevalência da obesidade no mundo.<sup>2</sup>

A obesidade é responsável por uma diminuição da qualidade de vida e por um aumento da morbilidade crónica e da mortalidade prematura, pois implica um grande risco de complicações fundamentalmente metabólicas, cardiovasculares, cerebrovasculares, músculo-esqueléticas e neoplásicas. Para além disso, tem um elevado impacto económico e social.<sup>1</sup>

Deste modo, a obesidade constitui atualmente um dos principais problemas de saúde pública nos países desenvolvidos e mais recentemente nos países em desenvolvimento, tendo sido considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a epidemia do século XXI.<sup>1</sup>

É urgente tratar de forma eficaz e a longo prazo este flagelo, que é uma das principais causas de morte prevenível.<sup>1,3,4</sup> Estudos mostram que uma perda de 10% do peso corporal está associada a diminuição da morbilidade, com melhoria do perfil de risco cardiovascular e menor incidência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2).<sup>5,6,7,8</sup>

As modificações do estilo de vida (plano alimentar hipocalórico e exercício físico) são o pilar da prevenção e do tratamento da obesidade, mas estudos têm mostrado que, implementadas isoladamente em indivíduos obesos, não são eficazes na perda e manutenção do peso. Por outro lado, a cirurgia bariátrica, apesar de eficaz, apresenta limitações como a possibilidade de complicações graves e o compromisso com alterações radicais no estilo de

vida, devendo ser utilizada em última linha. Por isso, tornou-se imperativo o desenvolvimento de um tratamento efectivo a longo prazo.

Apesar do passado do tratamento farmacológico da obesidade ter sido marcado pela suspensão de vários fármacos, a área da farmacoterapia tem vindo a desenvolver-se extremamente nos últimos tempos. Devido a desenvolvimentos na compreensão dos mecanismos do apetite e identificação de alvos terapêuticos, atualmente existem vários projetos de investigação de novos fármacos promissores no tratamento da obesidade, sendo que alguns já foram aprovados para comercialização nos EUA.

Estes fármacos dividem-se em grupos de acordo com o seu principal mecanismo de ação<sup>9,10</sup>: os que atuam no sistema nervoso central (SNC) para redução da ingestão energética (anorexígenos), os que interferem com a absorção de gordura e/ou alteram o metabolismo de substâncias ou macronutrientes, e os que incrementam a termogénese e o gasto de energia.

Este artigo de revisão pretende abordar de uma forma geral a problemática da obesidade na atualidade e rever todos os fármacos já aprovados e aqueles que se encontram numa fase avançada de investigação para o seu tratamento.

Foi realizada uma revisão criteriosa da literatura através das bases de dados Pubmed, Web of Knowledge e Elsevier Science Direct, visando identificar as bases científicas que esclarecem quanto à patologia da obesidade, aos mecanismos do apetite e aos avanços da investigação na procura de alvos terapêuticos e no desenvolvimento de fármacos eficazes para o tratamento da obesidade. Informações complementares de organizações internacionais e estatais foram acedidas em relatórios, livros e nas suas páginas *online*.

## **OBESIDADE: A EPIDEMIA DO SÉCULO XXI**

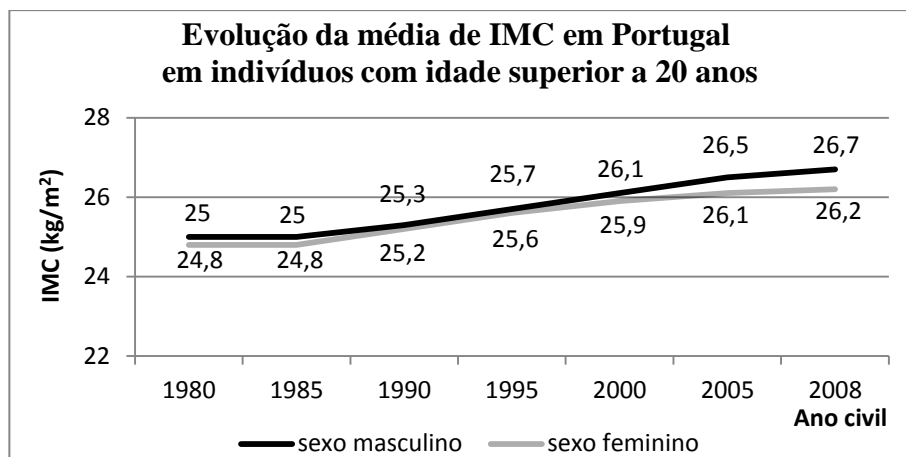
### **EPIDEMIOLOGIA**

Apesar dos crescentes esforços envolvidos no combate à obesidade, esta patologia está a ganhar uma dimensão preocupante a nível mundial. Inicialmente considerada um problema dos países desenvolvidos, o excesso de peso e a obesidade estão atualmente também em ascensão nas áreas urbanas dos países em desenvolvimento, cuja prevalência está a aumentar mais rapidamente. A obesidade atinge homens e mulheres de todas as idades e etnias.<sup>1</sup>

A OMS<sup>4</sup> estimou que, em 2008, em todo o mundo, mais de 1,4 biliões de adultos com idade superior a 20 anos tinham excesso de peso (35% da população mundial adulta). Destes, mais de 200 milhões de homens e cerca de 300 milhões de mulheres eram obesos, sendo que a prevalência de obesidade em adultos no mundo era de 11%, o dobro de em 1980. Na América do Norte e na Europa, a obesidade atinge cerca de um terço da população, com índices de excesso de peso superiores a 40%. Em Portugal, em 2008, a OMS<sup>11</sup> estimou que cerca de 55,3% dos adultos com idade superior a 20 anos tinham excesso de peso ou obesidade (59,7% dos homens e 50,8% das mulheres). A prevalência de obesidade era de 21,6% (20,4% dos homens e 22,3% das mulheres).

As estatísticas da OMS mostram a evolução da média do índice de massa corporal (IMC) em Portugal entre 1980 e 2008, em indivíduos com idade superior a 20 anos, estando retratado na figura 1 um aumento do IMC desde 1985 em ambos os sexos.<sup>11</sup> Para além disso, dados da OMS de 2010 revelam um IMC médio no sexo masculino de 26,1 kg/m<sup>2</sup> e no sexo feminino de 25,5 kg/m<sup>2</sup>, na população portuguesa com idade superior a 15 anos.<sup>12</sup>

Numa perspetiva de comparação da prevalência de excesso de peso e obesidade entre os países da Europa, Portugal encontra-se numa posição intermédia no ano de 2010.<sup>12</sup>



**Figura 1** – Adaptado da base de dados da OMS (Global Health Observatory) sobre excesso de peso e obesidade<sup>11</sup>

A obesidade infantil é um dos desafios mais graves de saúde pública do século XXI, cuja prevalência tem aumentado a um ritmo alarmante, especialmente em áreas urbanas. Em 2011, mais de 40 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos tinham excesso de peso no mundo.<sup>4</sup> A prevalência de obesidade infantil é de 7-10% nos países desenvolvidos, sendo estimada duplicar até 2025.<sup>13</sup> Um dos sérios problemas da obesidade infantil é a forte evidência da persistência da obesidade na idade adulta, com consequências para a saúde com início em idades relativamente precoces.<sup>13</sup>

A OMS estima que, em 2015, cerca de 2,3 bilhões de adultos e mais de 42 milhões de crianças menores de 5 anos vão ter excesso de peso e mais de 700 milhões de adultos vão ser obesos. Se não se tomarem medidas drásticas para prevenir e tratar a obesidade, mais de 50% da população mundial será obesa em 2025.<sup>14</sup>

## **AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO**

O diagnóstico de pré-obesidade e obesidade pode ser feito através de várias medidas, sendo atualmente a mais utilizada o cálculo do IMC, pela sua aplicabilidade prática.<sup>1</sup>

O IMC é definido como o quociente entre o peso do indivíduo em quilogramas e o quadrado da sua estatura em metros (kg/m<sup>2</sup>). A boa correlação entre o IMC e a massa gorda

corporal permite que esta medida tenha sido adotada internacionalmente para classificação da obesidade. Embora seja uma variável contínua, o IMC é dividido em categorias de forma a classificar a obesidade, associadas a um risco de comorbilidades, assim como representado na tabela 1.<sup>1</sup>

**Tabela 1** – Classificação dos indivíduos quanto ao IMC – Adaptado de OMS 1998<sup>1</sup>

<b>Classificação</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Risco de comorbilidades</b>
<b>Baixo peso</b>	< 18,5	Baixo
<b>Peso normal</b>	18,5 – 24,9	Médio
<b>Excesso de peso</b>	25 – 29,9	Aumentado
<b>Obesidade</b>		
<b>classe I</b>	30 – 34,9	Moderado
<b>classe II</b>	35 – 39,9	Severo
<b>classe III</b>	≥ 40	Muito severo

Deste modo, segundo a OMS, considera-se que há excesso de peso quando o IMC é superior ou igual a 25 e que há obesidade quando o IMC é superior ou igual a 30.<sup>1</sup>

No entanto, o IMC só deve ser usado nos adultos e é considerado uma medida grosseira porque não reflete a gordura visceral (intra-abdominal) que está relacionada com a Síndrome Metabólica e o risco cardiovascular.<sup>15</sup> Para além disso, em certos casos, nomeadamente nos atletas, nos idosos, nos indivíduos com edemas e nos com ascite, o IMC não é uma determinação fiável da obesidade.

Contrariamente ao adulto, na idade pediátrica o IMC é classificado de forma específica para o sexo e a idade devido à enorme variabilidade do ritmo de crescimento inter e intra-individual. Os pontos de corte para a classificação fazem-se através de curvas de percentis de tabelas de referência construídas com base numa amostra com a qual é comparado o valor individual de cada criança.<sup>16</sup>

Apesar do IMC ser um instrumento valioso para quantificar alterações ao longo do tempo e monitorizar o resultado de intervenções, há outras formas de avaliar a gordura corporal. A avaliação rigorosa da presença de obesidade subentende a medição da massa



gorda corporal, que deve representar cerca de 10 a 25% do peso no homem e 20 a 35% do peso na mulher.

Os métodos mais precisos para avaliar a presença de obesidade são complexos e dispendiosos, não sendo portanto usados para este efeito.<sup>17</sup> A alternativa está na utilização de parâmetros antropométricos alternativos, nomeadamente perímetro abdominal, relação cintura-quadril, pregas cutâneas, bioimpedância eléctrica e pesagem hidrostática. O perímetro abdominal é uma medida muito usada e prática, considerada anormal se superior a 88 cm nas mulheres e 102 cm nos homens, permitindo a identificação do tipo morfológico (andróide ou ginóide), de grande importância. Está demonstrado que a obesidade visceral (andróide) está associada a complicações metabólicas e cardiovasculares, nomeadamente DM2, dislipidémia, hipertensão arterial (HTA), doença coronária e doença vascular cerebral.<sup>1</sup>

## CONSEQUÊNCIAS

O excesso de acumulação de gordura, particularmente a adiposidade visceral, origina um conjunto de alterações endócrinas, apresentadas na figura 1.

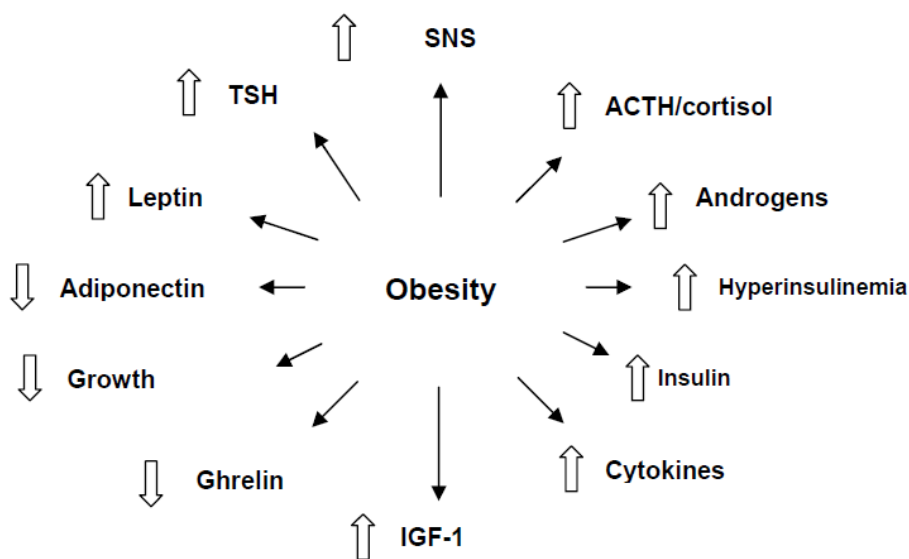


Figura 2 – Alterações endócrinas na obesidade<sup>18</sup>

É estimado que o excesso de peso e a obesidade sejam responsáveis por cerca de 80% dos casos de DMT2 e de 55% dos casos de HTA.<sup>19</sup>

Particularmente a obesidade abdominal está associada à ocorrência de aterosclerose, favorecida pelas alterações metabólicas que conduzem à dislipidemia.<sup>18,20</sup> Para além disso, é tipicamente acompanhada por resistência à insulina,<sup>21</sup> sendo estimado que cerca de 90% dos casos de DMT2 são devidos ao excesso de peso ou obesidade<sup>4</sup>, associadamente a outros fatores como a suscetibilidade genética, o sedentarismo e a alimentação desequilibrada.<sup>18</sup>

Tem-se observado que há uma forte associação entre HTA e obesidade em ambos os sexos, em todas as faixas etárias e em quase todas as etnias. Existem vários mecanismos em que a obesidade pode causar HTA, sendo os mais prováveis a resistência à insulina, o aumento da retenção de sódio e o aumento da ativação do sistema nervoso simpático. O aumento da gordura abdominal e da parte superior do corpo serve como o melhor preditor de HTA do que o IMC isoladamente.<sup>18</sup>

A obesidade é classificada como um fator de risco de doença cardiovascular devido aos seus efeitos sobre a estrutura e função cardíacas. O aumento da volémia que acompanha o aumento do peso resulta na dilatação do ventrículo esquerdo, em alterações da função sistólica e no aumento do débito cardíaco.<sup>18</sup> Deste modo, há um aumento do risco de eventos macrovasculares graves, como o enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) e angina.<sup>20</sup> Está igualmente estimado que o excesso de peso e a obesidade sejam responsáveis por cerca de 35% dos casos de doença cardíaca isquémica.<sup>19</sup> Para além disso, estudos mostram que as alterações cardíacas podem causar arritmias, doença vascular periférica, morte súbita e insuficiência cardíaca congestiva.<sup>18</sup>

A obesidade também é um fator predisponente até 30% dos casos de neoplasias, nomeadamente mama, cólon, rim, trato digestivo (incluindo pâncreas e vesícula biliar), endométrio, ovário, próstata e ainda leucemia.<sup>1,20,22-24</sup> Para além destas consequências com

risco de vida, existem muitas condições crónicas também com origem na obesidade, ambas apresentadas na tabela 2, reformulada do relatório da OMS de 1998<sup>1</sup> pelo *National Health and Medical Research Council*<sup>25</sup>.

**Tabela 2** – Doenças associadas à obesidade e seus riscos relativos – Adaptado de NHMRC<sup>25</sup>

<b>Risco relativo (RR)</b>	<b>Associado ao metabolismo</b>	<b>Associado ao excesso de peso</b>
<b>Grande aumento (RR &gt; 3)</b>	DMT2	Apneia do sono
	HTA	Asma
	Dislipidémia	Sonolência e fadiga
	Esteatose hepática não alcoólica	Isolamento social e depressão
	Patologia biliar	
	Resistência à insulina	
<b>Aumento moderado (RR 2-3)</b>	Doença coronária	Osteoartrose
	Patologia vascular cerebral	Doença respiratória
	Gota/hiperuricémia	Hérnias
		Problemas psicológicos
<b>Aumento ligeiro (RR 1-2)</b>	Neoplasias	Doença varicosa
	Alterações na reprodução/fertilidade	Patologia músculo-esquelética
	S. ovário poliquístico	Incontinência por stress
	Alterações dermatológicas	Edema/celulite
	Cataratas	Lombalgia

Além disso, estão descritas outras condições associadas à obesidade, nomeadamente: artrite<sup>9,13,22,26</sup>, doença do refluxo gastro-esofágico<sup>24</sup>, complicações obstétricas e malformações fetais<sup>27</sup> e doença de Alzheimer<sup>22</sup>.

Em 2007, a obesidade causou a morte de 2,5 milhões de pessoas no mundo,<sup>24</sup> com mais de 300 mil mortes nos EUA.<sup>13</sup> É estimado que uma em 13 mortes anuais na União Europeia se relacione com o excesso de peso.<sup>19</sup> Estudos mostram que indivíduos com IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup> têm um risco relativo de morte duas vezes superior àqueles com um menor IMC.<sup>28</sup>

Para além da diminuição da qualidade de vida, morbidade e mortalidade consequentes à obesidade, esta patologia tem ainda um impacto económico nada menosprezável. Existem vários estudos dos custos associados à obesidade, sendo que todos eles apresentam valores

superiores ao imaginável. O impacto dos cuidados de saúde associados à obesidade excede o do tabagismo ou do alcoolismo.<sup>29</sup> Nos países desenvolvidos verifica-se uma relação inversa entre o nível socioeconómico e a prevalência de obesidade, representando esta 2 a 7% dos custos totais da saúde.<sup>30</sup> Nos EUA, os custos são superiores a 100 biliões de dólares por ano, e se esta tendência continuar, em 15 anos 20% dos custos de cuidados de saúde será atribuída às doenças crónicas associadas à obesidade.<sup>13,29</sup> Estima-se que, em Portugal, os custos diretos da obesidade absorvem 3,5% das despesas totais com a saúde.<sup>30</sup>

## ETIOLOGIA

Na obesidade é inequívoca a interação entre o reportório genético e o meio ambiente. A etiologia genética aumenta duas a três vezes a prevalência da obesidade em indivíduos com história familiar. Vários genes e mutações génicas foram já identificados em roedores.<sup>31</sup>

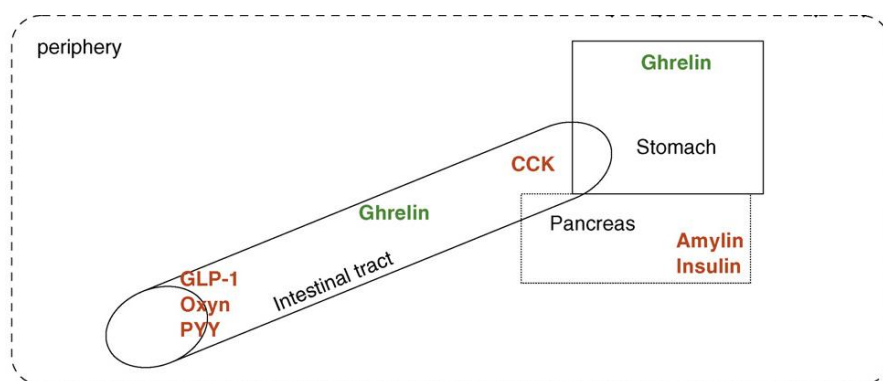
No entanto, a herança genética não mudou no espaço de poucas gerações, sendo que se considera que a maior causa é ambiental. A obesidade é a expressão da incapacidade de uma determinada estrutura genética se adaptar eficientemente a um novo ambiente, num curto período de tempo. A popular “teoria do gene da fome” (*thrifty gene*) explica numa lógica darwiniana, ao longo dos últimos milénios, que os nossos antepassados foram selecionados de acordo com a sua capacidade para sobreviver a períodos prolongados de fome ou penúria alimentar.<sup>32</sup>

A etiologia ambiental engloba fatores demográficos (idade, sexo e etnia), socioculturais (literacia, rendimentos e matrimónio), comportamentais (nutrição, tabagismo, consumo de álcool e atividade física) e biológicos.<sup>31</sup>

## MECANISMOS DO APETITE

O controlo da ingestão alimentar em resposta a alterações na necessidade de energia é essencial para a sobrevivência. Estudos recentes têm proporcionado uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares, celulares e comportamentais envolvidos no armazenamento da energia no tecido adiposo e que se associam ao comportamento alimentar.<sup>33</sup>

O hipotálamo é a área chave de processamento onde ocorre a integração de vários sinais relacionados com a homeostase energética, pois é nos núcleos do hipotálamo que os sinais periféricos da saciedade são integrados e transmitidos para outras áreas do cérebro através de sinais centrais. Todos os agentes envolvidos nos mecanismos do apetite influenciam de forma direta ou indireta a atividade do hipotálamo.<sup>34</sup>



**Figura 3** – Sinais periféricos reguladores do apetite<sup>52</sup>

A figura 3 apresenta esquematicamente os sinais periféricos de regulação do apetite. A homeostase energética

é regulada por péptidos sintetizados e libertados no SNC e por hormonas produzidas periféricamente que atuam diretamente no SNC ou por via vagal.<sup>35</sup> Os sinais periféricos que regulam o apetite incluem os sinais de curta duração humorais e neuronais (amilina, polipeptídeo YY, incretinas e colecistocinina), gerados pelo sistema digestivo em resposta a uma refeição, e sinais hormonais de ação prolongada (insulina e leptina), que refletem a massa de tecido adiposo.<sup>36</sup> O trato gastrointestinal liberta uma série de hormonas peptídicas que são sensíveis ao teor de nutrientes da alimentação, nomeadamente grelina, colecistocinina (CCK), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), oxintomodulina, polipeptídeo YY (PYY) e polipeptídeo pancreático (PP).<sup>37</sup>

A grelina é produzida principalmente por células nas glândulas oxínticas do estômago e é a única hormona gastrointestinal conhecida que estimula o apetite (orexígena).<sup>35,36</sup> A insulina e a amilina são produzidas pelas células  $\beta$  pancreáticas e são anorexígenas. A amilina reduz a ingestão alimentar, atrasa o esvaziamento gástrico e melhora a ação de outros péptidos como a CCK.<sup>35</sup> A insulina está associada ao armazenamento e utilização da energia nos adipócitos.<sup>18</sup> A leptina (não apresentada na fig. 3) é um polipeptídeo produzido pelos adipócitos de forma proporcional à massa de tecido adiposo, informando o SNC do nível de armazenamento de energia no organismo.<sup>18</sup> Hormonas produzidas no intestino como o GLP-1 e a oxintomodulina são anorexígenas e melhoram o controlo glicémico.<sup>35</sup> O GLP-1 é rapidamente inativado no sangue pela dipeptidil peptidase IV (DPP-4).<sup>21</sup> O PYY é uma hormona anorexígena produzida no intestino e existe sob duas formas: PYY<sub>1-36</sub> e PYY<sub>3-36</sub>. O PP é sintetizado e libertado pelo pâncreas endócrino após uma refeição, atuando como sinal de saciedade através da ativação do recetor Y4. Ambos são libertados na circulação após a refeição em níveis proporcionais às calorias ingeridas.<sup>35</sup>

Sinais periféricos do tecido adiposo, do trato gastrointestinal e do sistema endócrino influenciam a atividade dos neurónios no núcleo arqueado do hipotálamo.<sup>34</sup> A sua interação com o SNC está representada na figura 4. A regulação do tecido adiposo envolve sinais periféricos que transmitem informações sobre a massa adiposa ao SNC e circuitos opostos no

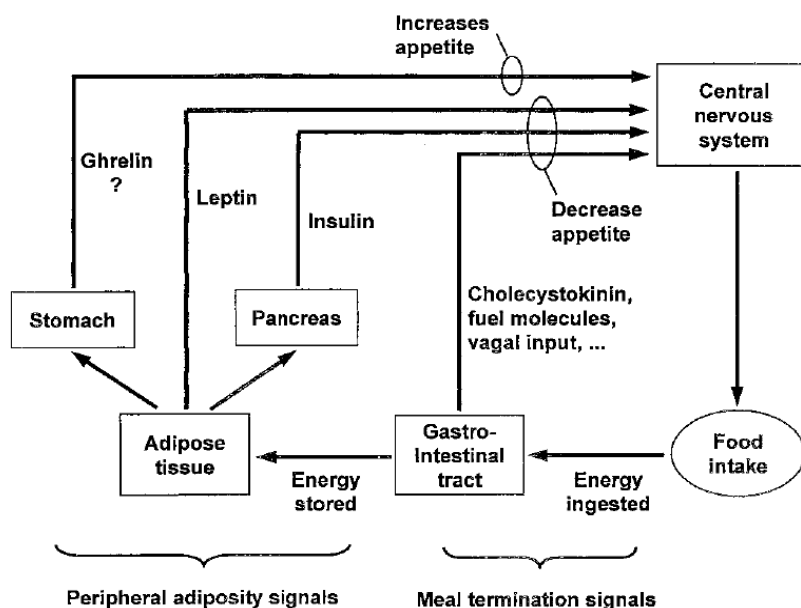


Figura 4 – Sinais periféricos em interação com o SNC<sup>36</sup>

hipotálamo que regulam o apetite e o gasto de energia.<sup>33</sup>

Os sinais de adiposidade dominantes que atuam para reduzir o consumo de energia envolvem a leptina e a insulina. Ambas circulam em níveis mais elevados com o aumento da massa adiposa e interagem especificamente com recetores em áreas do hipotálamo que afetam o equilíbrio de energia. A leptina envolve várias vias de sinalização anorexígenas no SNC e nos tecidos periféricos, uma das quais utilizada pela insulina.<sup>38</sup>

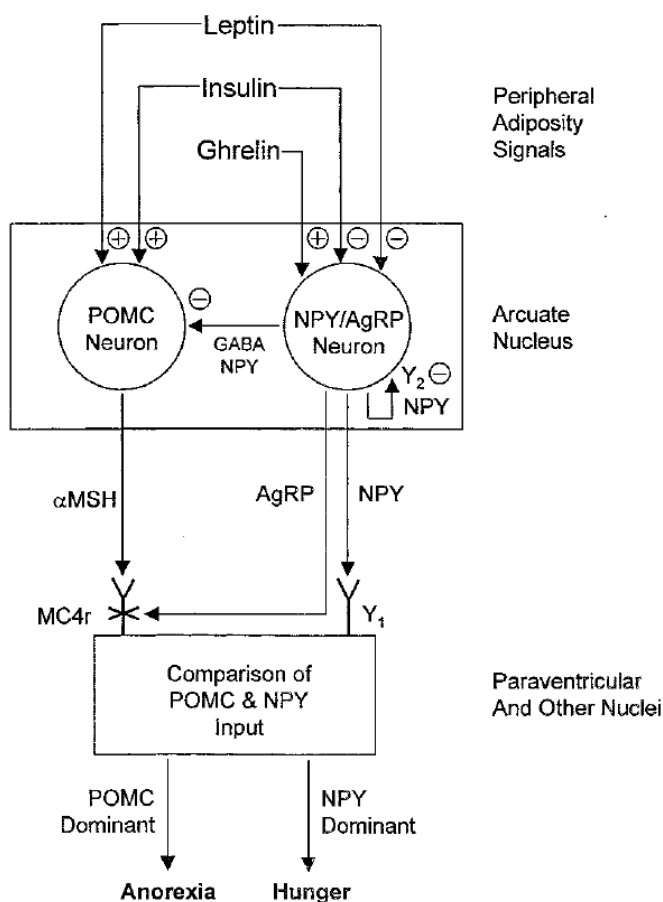
Em contrapartida, a grelina é um sinal orexígeno. Os seus níveis plasmáticos elevam-se antes de uma refeição e diminuem imediatamente após a refeição. Para além disso, os níveis da grelina variam inversamente com a massa adiposa e aumentam com várias intervenções que causam perda de peso.<sup>39</sup>

A leptina, a insulina e a grelina são transportadas através da barreira sangue-cérebro e ligam-se especificamente a recetores no núcleo arqueado e outras áreas do hipotálamo e rombencéfalo.<sup>36</sup>

Os sinais de ação curta funcionam em grande parte para terminar as refeições e incluem moléculas como a CCK e via aferente vagal para o SNC.<sup>36</sup>

Deste modo, quando as reservas de gordura são reduzidas e os níveis de energia são baixos, dão-se sinais orexígenos através do aumento da grelina e ocorre redução dos níveis das substâncias anorexígenas, como a insulina, glicose, leptina e CCK.<sup>34</sup>

No núcleo arqueado do hipotálamo há duas populações neuronais específicas que são críticas na tradução dos sinais de adiposidade periféricos: neurónios do neuropeptídeo Y e da proteína Agouti (NPY/AgRP) e de melanocortina (POMC).<sup>33,34</sup> Uma parte dos circuitos hipotalâmicos que regula o balanço de energia em resposta aos sinais periféricos de adiposidade está esquematizada na figura 5.



A leptina e a insulina estimulam a atividade dos neurónios da POMC, com libertação da hormona estimulante do melanócito  $\alpha$  (neurotransmissor  $\alpha$ -MSH), e ainda inibem a atividade de neurónios NPY/AgRP no núcleo arqueado. A  $\alpha$ -MSH inibe a alimentação pela sua interação com o recetor da melanocortina 4 (MC4R).<sup>21,36</sup>

A grelina estimula a atividade dos neurónios NPY/AgRP, que resulta em sinapses inibitórias nos

**Figura 5** – Parte dos circuitos hipotalâmicos que processam os sinais periféricos de adiposidade<sup>36</sup>

neurónios da POMC e consequentemente na diminuição da atividade do MC4R.<sup>21</sup> Os axónios dos neurónios NPY/AgRP projetam-se para o núcleo paraventricular e outros núcleos do hipotálamo e expressam os recetores Y1 e MC4. Por um lado, o NPY atua em cinco recetores neuropeptídicos (Y1-Y5), mas o seu efeito orexígeno parece ocorrer através da sua interação com os recetores Y1 e Y5. Por outro lado, o AgRP antagoniza a ligação da  $\alpha$ -MSH ao MC4R, promovendo a alimentação.<sup>36,37</sup>

Os neurónios de segunda ordem integram as vias POMC e NPY/AgRP e enviam projeções para outras áreas do cérebro, incluindo o rombencéfalo e o córtex cerebral. Por um lado, quando os níveis de leptina e insulina no plasma aumentam, a atividade neuronal da POMC excede a de NPY/AgRP, provocando anorexia. Por outro lado, quando os níveis de



leptina e insulina plasmática diminuem ou os de grelina aumentam, a atividade neuronal de NPY/AgRP excede a da POMC, aumentando o apetite.<sup>36</sup>

O modelo de *feedback* negativo da adiposidade defende que há sinais que informam o cérebro de alterações na massa de gordura corporal e que, em resposta, o cérebro faz uma adaptação do balanço de energia para estabilizar o tecido adiposo.<sup>33</sup> Os núcleos do hipotálamo são responsáveis pela integração e processamento dos sinais periféricos e centrais da homeostasia energética, de forma a induzir alterações no comportamento alimentar e gasto de energia.<sup>35</sup> Na figura 6 estão representados esquematicamente os circuitos implicados no controlo central da homeostasia energética.

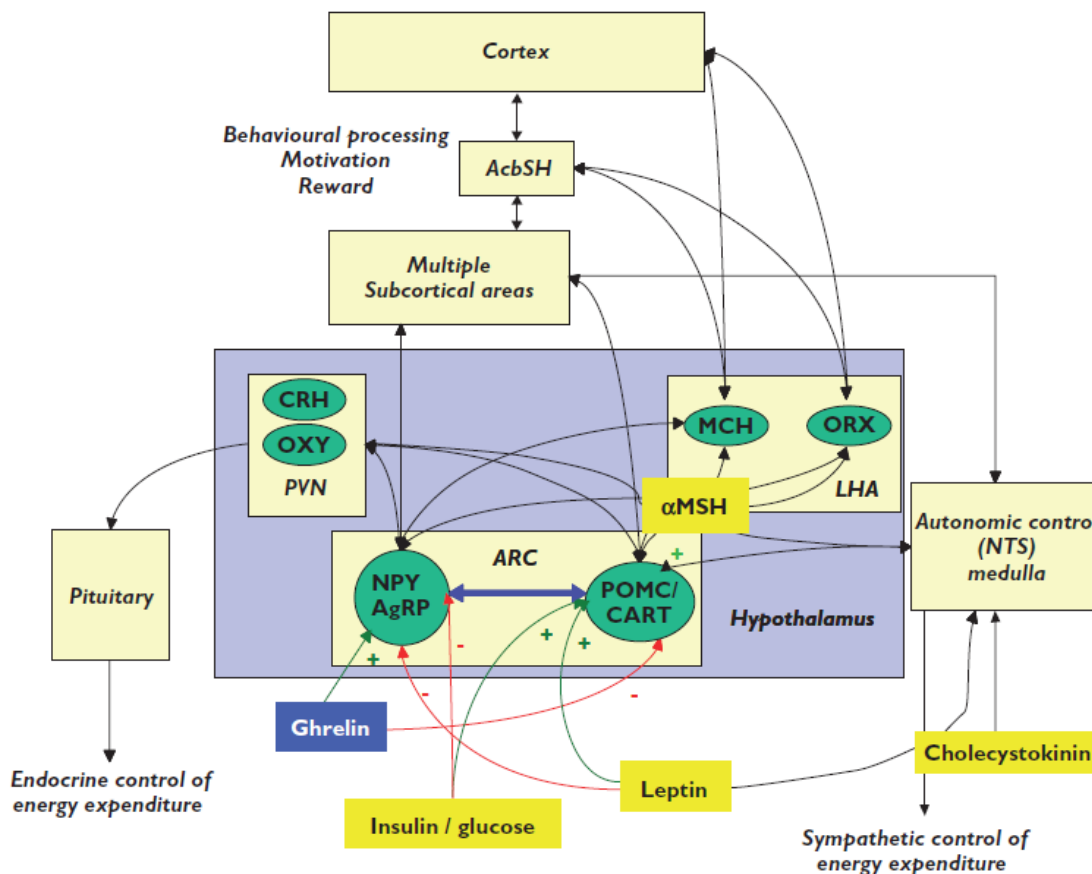


Figura 6 – Visão geral dos circuitos implicados no controlo central do apetite<sup>34</sup>

O sistema orexígeno causa aumento da atividade dos neurónios do NPY e da AgRP, resultando na diminuição da atividade do sistema melanocortina e na desinibição da hormona concentradora de melanina (MCH) e da orexina (ORX).<sup>34</sup>

A via anorexígena ocorre após uma refeição, em que devido aos altos níveis de glicose, insulina e CCK e aos reduzidos níveis de grelina, ocorre o aumento da atividade da POMC e do transcrito regulado pela cocaína-anfetamina (CART), que por sua vez aumenta a  $\alpha$ -MSH e diminui a atividade MCH/ORX, levando à saciedade e ao término da ingestão alimentar.<sup>34</sup>

Na tabela 3 são apresentados, em síntese, os principais péptidos e hormonas envolvidos na sinalização central.<sup>18,21,35</sup>

**Tabela 3** – Principais sinais centrais envolvidos no controlo do apetite

Sinal central	Ação
NPY (neuropeptídeo Y)	Péptido aminoácido amplamente expresso no cérebro com efeito orexígeno potente nos recetores Y1 e Y5
AgRP (proteína relacionada ao Agouti)	Antagonista endógeno que bloqueia a ligação da $\alpha$ -MSH ao MC4R, suprimindo o seu efeito anorexígeno
POMC (pró-opiomelanocortina)	Sistema hipotalâmico de melanocortina com efeito anorexígeno via cinco recetores de melanocortina: MC1R-MC5R
MCH (hormona concentradora de melanina)	Hormona com efeito orexígeno que atua em dois recetores: MCH1R e MCH2R
CNTF (fator neurotrófico ciliar)	Péptido com efeito anorexígeno com vias de sinalização que partilham componentes moleculares da leptina
NMU (neuromedina U)	Péptido expresso principalmente no cérebro e no trato gastrointestinal com efeito anorexígeno
MC4R (recetor da melanocortina 4)	Recetor com efeito anorexígeno aquando da ligação da $\alpha$ -MSH, bloqueada pelo AgRP

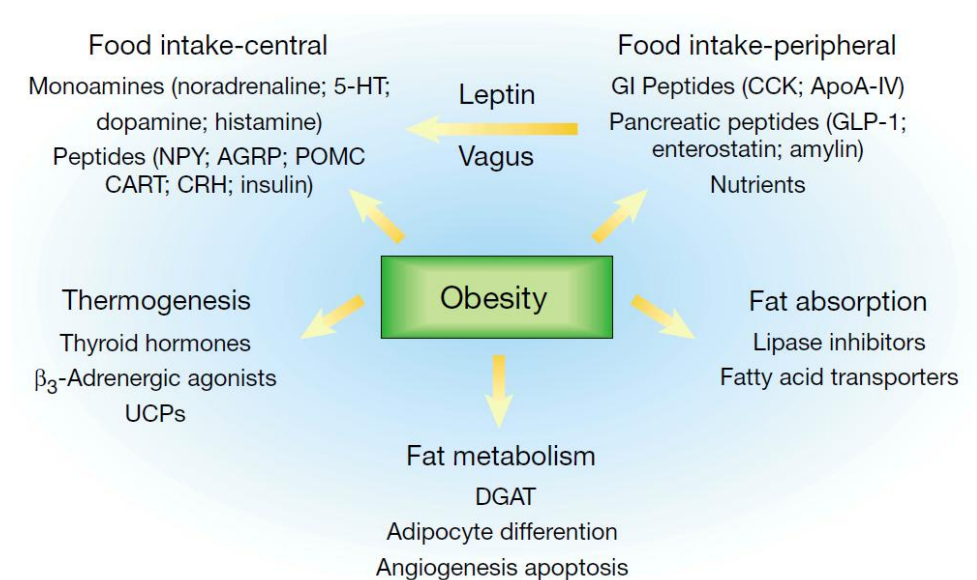
Para além dos principais sinais centrais, descritos neste capítulo, existem muitos outros que intervêm nos mecanismos de controlo do apetite. O recetor canabinóide tipo 1 (CB1), um dos recetores mais expressos no SNC mas que também se encontra presente periféricamente (pulmões, fígado, rins, trato gastrointestinal, gónadas e sistema cardiovascular), tem um efeito orexígeno e foi alvo de algum interesse.<sup>22,37</sup>

## ALVOS TERAPÊUTICOS

A obesidade ocorre devido a disfunção de um dos vários componentes fundamentais (moleculares, celulares e comportamentais) do sistema de controlo homeostático. Estes mecanismos são responsáveis pelo ajustamento do aporte de energia consoante a sua necessidade, processo essencial para a nossa sobrevivência.<sup>33</sup> Mutações em qualquer um dos componentes que sinalizam as vias anorexígenas e orexígenas resultam num desequilíbrio que altera o controlo da ingestão alimentar.<sup>36</sup> Esta nova compreensão identifica vários caminhos possíveis para a intervenção terapêutica e pesquisas futuras.<sup>33</sup>

Há provas convincentes de mutações muito raras de um único gene associadas com a obesidade em seres humanos em que estes sinais periféricos e vias do SNC são fundamentais na determinação do peso corporal dos seres humanos, sendo considerados os alvos correctos para o desenvolvimento de novos medicamentos anti-obesidade.<sup>36</sup>

A obesidade tem incentivado o desenvolvimento de fármacos pela indústria farmacêutica. Essencialmente, pode-se estabelecer cinco alvos terapêuticos como estratégias potenciais e metas específicas para o tratamento farmacológico da obesidade, apresentadas na figura 7.<sup>40</sup>



**Figura 7** – Diagrama das estratégias moleculares alvo para o tratamento da obesidade<sup>40</sup>

Todos os constituintes do complexo sistema controlador do apetite são alvos potenciais para o tratamento da obesidade. Neurotransmissores, recetores, hormonas, entre outros componentes, são intensamente investigados para uma melhor compreensão da sua função.

Estudos mostram que o aumento dos sinais de terminação de refeição não são uma estratégia eficaz para a redução do teor de gordura corporal em animais ou seres humanos; porém, os sinais hormonais de adiposidade de ação prolongada modulam a ingestão e o gasto energético e parecem bons alvos para o desenvolvimento de novos medicamentos anti-obesidade.<sup>33</sup>

Estudos mais recentes têm proporcionado uma inédita expansão do nosso conhecimento sobre os mecanismos moleculares da regulação de gordura corporal. Talvez o maior impacto resultou da clonagem de genes correspondentes a cinco síndromes de obesidade monogénicas em ratos. Três destes genes (*ob*, *db* e *A<sup>y</sup>*) permitiram o estabelecimento de alvos terapêuticos com fármacos atualmente em desenvolvimento, respetivamente: leptina, recetor da leptina e MC4R. Além disso, estudos genéticos (em ratos *knockout*) têm ajudado a estabelecer outros fatores críticos para o equilíbrio energético, bem como validado ou refutado a importância de outros alvos.<sup>40</sup>

## TRATAMENTO DA OBESIDADE

A elevada prevalência da obesidade e das suas consequências e a dificuldade do seu tratamento constituem atualmente uma preocupação séria em todo o mundo. Em Portugal, o combate à obesidade justifica uma atuação planeada e organizada, ao longo de todo o sistema de saúde, pelo que está inscrita como especial preocupação no Plano Nacional de Saúde 2004-2010.<sup>30</sup>

Depois do tabagismo, a obesidade é considerada a segunda causa de morte prevenível.<sup>1,3,4</sup> De facto, a prevenção da obesidade é a solução para evitar o seu desenvolvimento e uma das mais importantes ferramentas para impedir o aumento da sua prevalência.

Embora a prevenção através da educação e de alterações no ambiente obesogénico seja essencial, é necessário tratamento para os indivíduos que já são obesos. A obesidade tornou-se um dos problemas da Medicina mais urgentes de resolução, e se é já considerada uma patologia, de facto, esta deve ser tratada como as outras patologias crónicas.<sup>10</sup>

Os benefícios conseguidos através da perda intencional de peso, principalmente se mantida a longo prazo, manifestam-se na melhoria da qualidade de vida, na redução da mortalidade e na melhoria das patologias crónicas associadas. Vários estudos mostraram redução da tensão arterial, melhoria da dislipidémia, do controlo glicémico, da hipercoagulação, da forma física, dos estados de ansiedade, depressão e auto-estima e ainda diminuição da dor articular.<sup>30,31,41,42</sup>

Uma perda de 5-10% do peso corporal está associada a diminuição do risco de desenvolvimento de novas comorbilidades, com melhoria do perfil de risco cardiovascular e menor incidência de DMT2, segundo vários estudos.<sup>5-8</sup> Para além disso, pode levar a perda de 30% do tecido adiposo visceral. A perda de peso abdominal em pacientes obesos está associada à mobilização seletiva de tecido adiposo visceral, levando à melhoria simultânea em

todos os marcadores metabólicos de risco de doença cardíaca coronária.<sup>31</sup> A tabela 4 apresenta os benefícios potenciais da perda de tecido adiposo abdominal.

**Tabela 4** – Benefícios potenciais de perda de peso moderada (5-10%) – Adaptado<sup>31</sup>

	<b>Obesidade abdominal</b>	<b>Perda de 5-10% de peso com redução do perímetro abdominal</b>
Perfil lipídico	Dislipidémia	↓LDL, ↑HDL, ↓TG
Sensibilidade à insulina	Comprometida	Melhorada
Insulinémia	↑	↓
Glicémia	↑	↓
Função endotelial	Comprometida	Melhorada
Risco de trombose	Alto	Baixo

Legenda: HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicédeos; ↑, aumentada; ↓, diminuída.

O tecido adiposo liberta citocinas inflamatórias (adipocitocinas e reguladores fibrinolíticos), sendo estas encontradas mais elevadas nos doentes com obesidade abdominal. Uma perda de 10% do peso corporal resulta na redução dos níveis de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-6, molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1). Para além disso, ocorre diminuição dos níveis de inibidor do ativador do plasminogénio 1 (PAI-1), do antígeno ativador do plasminogénio (t-PA) e do fator VII.<sup>31</sup>

## **TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO**

O cerne do tratamento atual da obesidade baseia-se em terapias comportamentais dirigidas no sentido de diminuir o consumo de calorias e aumentar o seu gasto através da alteração do estilo de vida e, por vezes, de terapias psicológicas. A implementação de uma alimentação equilibrada, variada e restritiva (hipolipídica e hipocalórica, mas não demasiado ambiciosa) associada à prática regular e adequada de exercício físico são fundamentais.

O aconselhamento individualizado do doente por profissionais especializados e a promoção do seu envolvimento na importância da perda de peso é crucial e constitui a base do tratamento, mesmo que sejam necessárias medidas complementares.

A estratégia de tratamento que consiste na modificação da dieta e da prática de exercício físico usada isoladamente, embora tenha sucesso a curto prazo, na maioria dos doentes não resulta a longo prazo. Estudos têm mostrado que apenas 20% dos indivíduos com excesso de peso o consegue manter durante pelo menos um ano.<sup>26</sup>

A modificação comportamental é recomendada como o tratamento de primeira linha, mas devido às limitações em alcançar um controlo de peso através da alteração do estilo de vida, opções complementares de tratamento têm que ser encaradas.

A cirurgia bariátrica tem sido a alternativa mais importante para o tratamento da obesidade que não responde a alterações do estilo de vida ou aos fármacos existentes. Os candidatos a intervenção cirúrgica são os indivíduos com IMC superior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC superior ou igual a 35 kg/m<sup>2</sup> com comorbilidades<sup>24</sup>, após avaliação do risco cirúrgico e preferencialmente após avaliação multidisciplinar. A cirurgia bariátrica permite uma perda de peso a longo prazo, diminuição da mortalidade, redução significativa das comorbilidades e aumento da longevidade.<sup>7,24</sup> Apesar de uma taxa de mortalidade estimada de menos de 1% e da sua eficácia, a cirurgia bariátrica apresenta algumas limitações como uma taxa de complicações de cerca de 20% e exige o compromisso do doente com alterações radicais no estilo de vida, principalmente dos hábitos alimentares devido à alteração anatómica do sistema digestivo.<sup>43</sup> Para além das complicações intra e peri operatórias, as complicações pós-operatórias mais importantes são a necessidade de re- operação, doença vesicular e má-absorção.<sup>31</sup>

Deste modo, torna-se imperativo a existência de uma alternativa ao tratamento cirúrgico que seja tão ou mais eficaz a longo prazo e com menos complicações, visto que a cirurgia tem riscos potencialmente graves, devendo ser realizada em última linha.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O passado do tratamento farmacológico da obesidade ficou marcado pela suspensão de agentes anti-obesidade por questões de segurança, pela sua generalização e abuso, pela falência de vários projetos de investigação neste âmbito e pela sua baixa eficácia.<sup>7,9</sup>

Apesar disso, devido a desenvolvimentos na compreensão dos mecanismos do apetite e identificação de novos alvos terapêuticos, a área da farmacoterapia tem vindo a desenvolver-se extremamente nos últimos tempos. Deste modo, o tratamento farmacológico, que até ao presente pouco ofereceu para tratar a obesidade, é atualmente muito promissor, com novos fármacos recentemente em comercialização nos EUA e com perspetiva de comercialização na Europa num futuro próximo. Para além disso, encontram-se em investigação vários fármacos, sendo provável uma maior oferta de opções farmacológicas para o tratamento da obesidade no futuro. Assim, considera-se que a farmacoterapia passará a ser o tratamento de escolha da obesidade.

Previamente à decisão do tratamento farmacológico ou cirúrgico da obesidade, deve-se realizar uma história clínica específica para determinar a etiologia da obesidade, investigar a existência de história familiar, a presença de complicações ou doenças associadas à obesidade, o risco cardiovascular e a medicação habitual. O doente obeso deve ser avaliado profundamente em relação ao estilo de vida (hábitos alimentares e atividade física), presença de sintomas depressivos, evolução do IMC e do perímetro abdominal e expectativas.<sup>9,42</sup>

Os candidatos para o tratamento farmacológico são os indivíduos com um IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ou entre 27 e 30 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbilidades importantes (DMT2, HTA, doença cardiovascular e apneia do sono). Estes indivíduos têm indicação para iniciar tratamento após o mínimo de 3 meses envolvidos num tratamento supervisionado de modificação do comportamento, do plano alimentar e do exercício físico, caso não seja possível alcançar uma redução de peso significativa para a manutenção deste tratamento



isoladamente.<sup>6,31,44-47</sup> A farmacoterapia da obesidade não é recomendada em crianças, uma vez que até ao presente não há dados suficientes sobre os seus efeitos secundários em idade pediátrica.<sup>9</sup> As recomendações gerais para o tratamento farmacológico racional da obesidade são descritas no quadro 1.

**Quadro 1** – Uso racional da farmacoterapia na obesidade – Adaptado<sup>6,9,45</sup>

<b>Recomendações para o uso racional da farmacoterapia na obesidade</b>	
<b>1.</b>	São candidatos os indivíduos com IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ou 27-30 kg/m <sup>2</sup> se com comorbilidades, sem sucesso na perda de peso através da mudança de estilo de vida.
<b>2.</b>	Só se justifica se acompanhada de orientação nutricional, prática de exercício físico e mudança comportamental.
<b>3.</b>	Não cura a obesidade, mas ajuda no seu tratamento.
<b>4.</b>	Deve ser realizada sempre sob supervisão médica contínua.
<b>5.</b>	A escolha do fármaco é moldada para cada doente e deve ser mantido apenas quando considerado seguro e efectivo.

Nos EUA, a *Food and Drug Administration* (FDA) tem revelado preocupações com o uso *off-label* de alguns medicamentos por consumidores que desejam perder peso por razões estéticas, pelo que o seu uso deve ser limitado aos doentes para os quais são indicados.<sup>47</sup>

Atualmente, os critérios mais usados para um fármaco ser aprovado para o tratamento da obesidade (quadro 2) são os da FDA e da *European Medicines Agency* (EMA).

**Quadro 2** – Critérios da FDA e EMA para aprovação de fármacos para o tratamento da obesidade – Adaptado<sup>26,48,49</sup>

<b>Critérios de aprovação de fármacos para o tratamento da obesidade</b>	
<b>FDA</b>	- Perda de peso $\geq 5\%$ estatisticamente significativa ajustado com placebo num ano de tratamento <b>ou</b> $> 35\%$ dos pacientes com uma perda de peso $\geq 5\%$ , que deve ser aproximadamente duas vezes maior que a perda do grupo com placebo. - Evidência de melhoria de biomarcadores metabólicos, nomeadamente pressão arterial, perfil lipídico e glicémia.
<b>EMA</b>	- Perda de peso $\geq 10\%$ em relação ao peso base num ano de tratamento, que deve ser $> 5\%$ à perda alcançada pelo grupo placebo. - A perda de peso deve ser mantida após o término do tratamento e é recomendada a prevenção do ganho de peso.

Os tratamentos que reduzem o peso corporal mas que não afetam o risco cardiometabólico devem ser considerados apenas como um benefício estético, sendo menos provável a obtenção de aprovação para uso clínico.<sup>22</sup> Ambas as agências (FDA e EMA) sugerem um período de teste tipo *run-in* e análise categorial dos resultados.<sup>9</sup>

O fármaco ideal para o tratamento da obesidade, para além de eficaz na redução do peso corporal a longo prazo e de melhorar as comorbilidades, deve apresentar uma boa segurança, com efeitos secundários toleráveis e transitórios, ter um custo razoável e não deve criar dependência.<sup>9</sup> À semelhança de outras patologias crónicas, o tratamento da obesidade pode ser mais eficaz com doses mais baixas de vários fármacos com alvos terapêuticos diferentes, visto que os resultados são melhores comparando com a utilização de um fármaco com um único alvo. No futuro, a estratégia politerapêutica pode possivelmente rivalizar com a cirurgia a nível de eficácia, segurança e sustentabilidade da perda de peso.<sup>50</sup>

É estimado que as pessoas com excesso de peso têm um ganho anual de 0,25kg e, por isso, a simples prevenção de qualquer aumento de peso é já uma visão positiva. A perda de peso mantida de cerca de 5-10% é uma resposta boa e a perda superior a 15% com normalização dos fatores de risco ou a redução de peso para um IMC inferior a 25 kg/m<sup>2</sup> é a resposta ideal, porém raramente atingível na prática clínica.<sup>9</sup>

## Breve história

Ao longo dos anos, muitos medicamentos têm sido usados para controlar a obesidade. No entanto, a história da farmacoterapia da obesidade está repleta de preocupações de segurança, tendo sido muitos deles retirados do mercado devido a efeitos adversos sérios.<sup>45,51</sup> A tabela 5 apresenta os fármacos que foram usados na tentativa de perda de peso.

No final do século XIX, descobriu-se que as hormonas tiroideias aumentavam a taxa metabólica do organismo e induziam perda de peso em pacientes normotiroideus. No entanto, o seu uso foi responsável por um aumento de arritmias cardíacas e paragem cardíaca.<sup>51</sup>

O dinitrofenol foi introduzido no mercado quando se observou que originava uma perda de peso acentuada, tornando-se muito popular. Porém, por causar agranulocitose, cataratas, dermatite e hipertermia fatal, este fármaco foi interrompido.<sup>51</sup>

**Tabela 5** – História da farmacoterapia da obesidade – Adaptado<sup>26,51,52</sup>

Fármaco	Mecanismo de ação	Data de aprovação da FDA	Estado atual declarado pela FDA
Hormonas tiroideias	Aumento da taxa metabólica	(1890s)	Não aprovado
Dinitrofenol	Desacoplamento mitocondrial	1920s	Suspenso
Fenilpropanolamina	Simpaticomimético	1950s	Suspenso
Fentermina	Anfetaminas (aminas simpaticomiméticas com libertação de NA e DA)	1959	Aprovado nos EUA mas não na Europa
Dietilpropiona		1959	
Fendimetrazina		1982	
Fenfluramina	Libertação e inibição da recaptção de 5-HT	1973	Suspenso em 1996
Dexfenfluramina		1996	Suspenso em 1997
Fenfluramina/ /Fentermina	Inibição da recaptção de 5-HT + Simpaticomimético	1992	Suspenso
Sibutramina	Inibição da recaptção de NA e 5-HT	1997	Suspenso em 2010
Orlistat	Inibição de lipases GIs	1999	Aprovado
Rimonabant	Antagonista do recetor CB1	2006	Suspenso em 2008
Zonisamida	Anti-convulsivante	-	Uso <i>off-label</i>
Topiramato	Anti-convulsivante	-	Uso <i>off-label</i>

Legenda: DA, dopamina; NA, Noradrenalina; 5-HT, Serotonina; GIs, gastrointestinais

Mais tarde, surge a fenilpropanolamina que foi usada pelo seu efeito inibidor do apetite, apesar de nunca ter sido aprovada como fármaco anti-obesidade. Em 2000, devido à associação do seu uso com aumento do risco de AVC hemorrágico, a FDA determinou a interrupção da sua utilização, mesmo em fármacos em que está presente em menores doses em associação, como em descongestionantes nasais.<sup>10,51</sup>

Em 1947, a anfetamina foi aprovada para o tratamento de obesidade nos EUA, mas revelou criar dependência. As anfetaminas foram promovidas como *rainbow pills* na década de 60, associação de vários fármacos que incluíam digitálicos, diuréticos, laxantes e hormonas da tiróide, tomadas juntamente com barbitúricos para diminuir o efeito estimulante. Os seus efeitos adversos graves (toxicidade do miocárdio, morte súbita e abuso) levaram a um declínio acentuado na sua utilização a partir de 1970.<sup>50,51</sup>

Em 1959, foram introduzidos os seus derivados (fentermina e dietilpropiona), que se tornaram populares e o seu uso generalizou-se.<sup>51</sup> A fentermina foi aprovada nos EUA para o tratamento da obesidade durante apenas 12 semanas (devido às preocupações com a sua

segurança a longo prazo), sendo ainda comumente prescrita nos EUA.<sup>45</sup> Estudos mostram que em monoterapia, a fentermina alcança a fase de plateau entre 3 e 6 meses e que pode induzir uma perda de peso de 8-10%.<sup>26</sup> Efeitos secundários como insónia, cefaleias, tonturas, xerostomia, efeitos gastro-intestinais, palpitações, tremor nas mãos e elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca podem ocorrer.<sup>22,45</sup> A dietilpropiona tem propriedades simpaticomiméticas menos significativas que a anfetamina, com menores efeitos estimulantes. Os estudos que existem acerca da eficácia e segurança deste fármaco são poucos e a maioria antigos.<sup>45</sup> Um estudo recente mostra uma redução de peso de 10,6% após 12 meses, com um perfil de segurança razoável. Não se registaram alterações na pressão arterial, na frequência cardíaca, eletrocardiográficas e psiquiátricas e os efeitos adversos mais comuns foram a insónia e a xerostomia.<sup>53</sup>

No final dos anos 60, foi introduzido na Europa um fármaco com propriedades semelhantes às anfetaminas denominado aminorex, mas levava ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar crónica com uma taxa de mortalidade de 50 % nos indivíduos afetados.<sup>51</sup>

Embora ainda disponíveis em muitos países, as anfetaminas foram amplamente superadas a partir de 1970 pela fenfluramina e dexfenfluramina. Em 1992, a fenfluramina foi combinada com a fentermina (Fen-Phen) mas devido ao risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar e doença cardíaca valvular, a fenfluramina e dexfenfluramina foram retiradas do mercado ainda na década de 90.<sup>45,50,51</sup>

Suplementos alimentares contendo alcalóides de efedrina foram proibidos pela FDA em 2004, devido a relatos de efeitos adversos, tais como EAM, HTA, palpitações, derrames e morte súbita.<sup>51</sup>

Nos últimos tempos, três agentes foram aprovados na Europa para o tratamento clínico de longo prazo da obesidade: sibutramina, orlistat e rimonabant.<sup>50</sup> No entanto, devido à

suspensão da sibutramina e do rimonabant, o orlistat é o único fármaco aprovado atualmente para o tratamento da obesidade na Europa.

A sibutramina (Meridia<sup>®</sup> e Reductil<sup>®</sup>) é um inibidor da recaptção de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) de ação central, estruturalmente relacionado com as anfetaminas, aprovado em 1997. Diminui o consumo energético e aumenta a termogênese, originando uma perda de peso modesta, na ordem dos 4,5% num tratamento a longo prazo (entre 24 a 52 semanas).<sup>54</sup> Apesar de se ter mostrado benefícios potenciais na melhoria dos fatores cardiometabólicos, um estudo não evidenciou diminuição significativa no colesterol total quando ajustado à perda de peso.<sup>55,56</sup> A experiência clínica acumulada identificou alguns efeitos adversos com aumento do risco cardiovascular (aumento na pressão arterial e frequência cardíaca). Um relatório preliminar do estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*) de Janeiro de 2010, com a duração de 5 anos, indicou que 11,4% dos indivíduos a tomar sibutramina experienciaram eventos cardiovasculares sérios mas não fatais, contra 10% dos indivíduos com placebo. A associação da sibutramina com o aumento do risco de EAM e AVC conduziu à suspensão da sua comercialização pela EMA e meses mais tarde pela FDA.<sup>45,50,51</sup>

O orlistat (Xenical<sup>®</sup> e Alli<sup>®</sup>) é um inibidor seletivo, potente e reversível das lipases gastrointestinais envolvidas na hidrólise de triglicéridos. Está demonstrado que reduz a absorção da gordura dietética numa forma dependente da dose, com uma inibição máxima da hidrólise de 30% da gordura com uma dose de 120 mg três vezes por dia, nas refeições principais. Deste modo, este fármaco atua diminuindo o consumo de calorias do doente. Devido à baixa absorção sistémica e ao metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade do orlistat é inferior a 1% e a maior parte do fármaco é excretada inalterada nas fezes.<sup>10,23</sup> Como resultado do seu mecanismo de ação, os principais efeitos adversos são gastrointestinais, nomeadamente fezes gordurosas e oleosas, urgência fecal,

diarreia, flatulência, dispepsia, dor e distensão abdominais.<sup>10,23,50</sup> No entanto, podem ser evitados com diminuição do teor de gordura na dieta<sup>45</sup>. As queixas gastrointestinais geralmente diminuem de frequência com o tempo. Os efeitos adversos sistêmicos são mínimos devido à falta de absorção sistêmica.<sup>23</sup> Recentemente, têm sido relatados casos de toxicidade hepática (necrose hepatocelular e insuficiência hepática aguda), lesão renal aguda, litíase renal e pancreatite aguda, pelo que se recomenda monitorização da função hepática.<sup>45,51,57</sup>

No estudo XENDOS (*Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*), observou-se que o orlistat tem interações com vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e fármacos. À exceção da vitamina D, as concentrações plasmáticas das restantes vitaminas lipossolúveis foram significativamente menores, mas sempre dentro dos limites de referência ao fim de 4 anos de tratamento.<sup>58</sup> Há recomendações de suplementação vitamínica para evitar uma deficiência das vitaminas lipossolúveis.<sup>10,57</sup> As principais interações farmacológicas são com varfarina, amiodarona, ciclosporina, antiepiléticos e possivelmente antidiabéticos (com aumento de episódios de hipoglicémia em comparação com placebo em pacientes diabéticos). A interação com a varfarina resulta da redução da absorção da vitamina K, pelo que se deve efetuar uma monitorização adequada dos parâmetros da coagulação para possíveis ajustes da dose de varfarina.<sup>23</sup>

O orlistat foi aprovado em 1998 pela FDA e é atualmente o único fármaco disponível para o tratamento a longo prazo da obesidade.<sup>10,45,50,51</sup> É vendido com prescrição médica com o nome de Xenical<sup>®</sup> (120mg) e desde 2007 sem receita médica como Alli<sup>®</sup> (60mg).<sup>10,51</sup> A eficácia do orlistat na perda de peso tem sido relatada em vários ensaios clínicos randomizados para o tratamento a longo prazo da obesidade (aproximadamente 4 anos).<sup>45</sup>

Uma meta-análise de 2005 de 29 estudos de orlistat para perda de peso em adultos relataram uma perda de peso média de 2,59 kg em 6 meses e 2,89 kg aos 12 meses,

significativamente superior ao grupo placebo com dieta equilibrada.<sup>54</sup> Uma série de ensaios clínicos, incluindo o XENDOS, demonstraram efeitos benéficos sobre o risco cardiovascular devido à melhoria dos parâmetros cardiometabólicos, com melhoria do perfil lipídico (diminuição do colesterol LDL), pressão arterial, glicémia e diminuição da resistência à insulina e do perímetro abdominal.<sup>10,45,50,58</sup> No estudo XENDOS está também relatada a redução estatisticamente significativa da incidência de DMT2 (de 9,0% para 6,2%).<sup>58</sup>

O tratamento da obesidade na população adolescente com orlistat durante um ano parece ser seguro.<sup>10</sup> No entanto, existem estudos com eficácias contraditórias no tratamento de adolescentes obesos. Um estudo randomizado controlado de 54 semanas mostrou que o tratamento com orlistat em combinação com dieta, exercício e modificação comportamental resultou em melhoria estatisticamente significativa no controlo do peso em adolescentes obesos em comparação com placebo.<sup>59</sup> Um outro estudo, randomizado duplamente cego, não revelou uma eficácia significativa em adolescentes em 6 meses de tratamento com orlistat, pelo que novos estudos clínicos devem ser realizados para determinar a eficácia e segurança de orlistat em adolescentes.<sup>60</sup>

Há evidências que os fitocannabinóides (cannabis e seus constituintes) e os endocannabinóides (anandamida) estimulam o apetite através dos recetores canabinóides CB1 no cérebro e na periferia. De facto, os níveis de endocannabinóides aumentam no hipotálamo e na área límbica do cérebro durante o período de fome e diminuem com a alimentação. O aumento do consumo energético pode ser bloqueado através de fármacos que inibem os recetores CB1.<sup>22</sup> Rimonabant (Acomplia<sup>®</sup>), um potente antagonista e agonista inverso do recetor CB1 desenvolvido em meados da década de 90, foi aprovado na Europa como um agente anti-obesidade pela EMA em Junho de 2006.<sup>50</sup> Estudos mostram que este fármaco afeta o paladar, alterando o gosto dos alimentos, e que diminui o apetite principalmente para alimentos doces.<sup>22</sup> Os estudos mostraram uma melhoria significativa nos níveis plasmáticos

de triglicerídeos, colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) e LDL (lipoproteína de baixa densidade), insulina, HbA1c (hemoglobina glicosilada) e proteína C reativa e ainda redução da pressão arterial.<sup>22,45</sup> No entanto, a tolerabilidade era limitada, com alterações gastrointestinais (30%), náuseas (11,9%) e vômitos (3,9%).<sup>22</sup> Em Outubro de 2008, os crescentes relatos de problemas psiquiátricos graves (tais como ansiedade, depressão e ideação suicida) levaram à negação da aprovação pela FDA apesar dos resultados promissores de eficácia em ensaios clínicos e à suspensão da autorização de comercialização pela EMA.<sup>45,50,51</sup> O taranabant foi o segundo antagonista do recetor CB1 produzido, cujos ensaios clínicos mostraram uma redução de peso significativa, similar ao rimonabant. Porém, foram também observados efeitos psiquiátricos, mesmo em baixas doses.<sup>45</sup> Consequentemente, os vários programas de desenvolvimento de antagonistas do recetor CB1 (taranabant, otenabant, surinabant e ibipinabant) foram abandonados.<sup>50</sup>

## **Fármacos recentemente desenvolvidos**

Muitos projetos de investigação têm decorrido na última década de modo a desenvolver fármacos eficazes e seguros no tratamento da obesidade. Até muito recentemente, enquanto dois fármacos que pareciam promissores viram negada a continuação da sua investigação (bupropiona/naltrexona e pramlintide/metreleptina), outros dois fármacos foram aprovados para o tratamento a longo prazo da obesidade, encontrando-se atualmente em comercialização nos EUA (lorcaserina e fentermina/topiramato).

### **Bupropiona/Naltrexona (Contrave<sup>®</sup>)**

#### ***a. Considerações sobre o composto***

A bupropiona é um inibidor da recaptação da dopamina (DA) e NA atualmente aprovado para o tratamento da depressão e como coadjuvante da cessação tabágica. A



naltrexona é um antagonista de recetor opióide  $\mu$ , aprovado para o tratamento da dependência aos opiáceos e ao álcool.<sup>7,26</sup>

Apesar da eficácia discreta destes fármacos quando usados isoladamente, a melhor compreensão das complexas vias de regulação central e periférica do apetite permitiram que se postulasse um efeito sinérgico da sua associação. O aumento dos níveis de DA e NA mediado pela bupropiona estimula a atividade neuronal da POMC, que resulta num aumento da  $\alpha$ -MSH, com efeito anorexígeno. No entanto, também resulta na libertação de  $\beta$ -endorfina (opióide endógeno) que, por *feedback* negativo sobre os neurónios da POMC, ativa os seus recetores opióides, percebendo-se a eficácia relativamente baixa da bupropiona.<sup>7,22,26</sup> A associação da naltrexona (antagonista opiáceo) foi considerada para combater este *feedback* negativo de modo a alcançar uma maior perda de peso.<sup>26</sup> Ao inibir os recetores opióides, a naltrexona liberta os neurónios da POMC da inibição pela  $\beta$ -endorfina, potenciando a estimulação dessa via pela bupropiona.<sup>7,51</sup> Para além disso, a naltrexona parece reduzir as propriedades de prazer da ingestão de alimentos, através da interação com o sistema mesolímbico de recompensa.<sup>22</sup>

#### ***b. Eficácia clínica, segurança e tolerabilidade***

Não há evidências que provem um efeito sinérgico da associação bupropiona/naltrexona ao invés de um efeito aditivo, mas os estudos mostraram uma eficácia estatisticamente significativa para esta associação quando comparada com monoterapia ou placebo.<sup>7,22</sup> Num estudo com 16 semanas de tratamento, a perda de peso média foi de 3,7 kg com a associação bupropiona 300mg de libertação prolongada (SR) com naltrexona 50 mg de libertação imediata (IR); 3,2 kg com a bupropiona, 1,7 kg com a naltrexona e 0,6 kg no grupo placebo.<sup>61</sup> No estudo de fase II, com 24 semanas de duração, a perda de peso média em relação ao peso inicial com a associação de bupropiona SR 400 mg com naltrexona IR de 16, 32 e 48 mg foi de 5,1 kg, 5,1 kg e 4,0 kg, respetivamente; 1,1 kg com naltrexona IR 48 mg em monoterapia;

2,6 kg com bupropiona 400 mg SR em monoterapia e 0,9 kg no grupo placebo.<sup>62</sup> Após 24 semanas, não houve evidência de plateau nos três grupos de associação. Às 48 semanas, a associação com 32mg de naltrexona atingiu a maior taxa de sucesso com perda de peso média de 6,6% em relação ao peso inicial. Para além disso, esta associação resultou na melhoria dos índices de risco cardiometabólico. Os seus principais efeitos secundários foram náuseas, cefaleias, tonturas e insónia.<sup>62</sup> Em outros estudos fase II verificou-se que a naltrexona SR resultava em menos efeitos colaterais do que a IR.<sup>7</sup> Seguidamente, mais estudos randomizados e duplamente cego foram realizados, com resultados sobreponíveis.

### *c. Questões regulamentares*

Apesar dos ensaios clínicos revelarem resultados que continuaram a cumprir perfeitamente tanto os critérios da FDA como os da EMA para a aprovação para o tratamento da obesidade, no início do ano de 2011, a FDA rejeitou a aprovação do Contrave<sup>®</sup> e solicitou a realização de um grande ensaio de risco cardiovascular para compreender o perfil risco/benefício relativamente à ocorrência de eventos cardiovasculares.<sup>7,22,26,45,51</sup>

## **Pramlintide/metreleptina**

### *a. Considerações sobre o composto*

A leptina e a amilina são sinais de adiposidade de longo e curto prazos, respetivamente, e estão envolvidas em vias de sinalização anorexígenas.

Sabe-se que a deficiência de leptina resulta em hiperfagia severa e obesidade e que a reposição com metreleptina (metil-leptina humana recombinante) origina uma reversão quase completa desse fenótipo.<sup>7</sup>

Os níveis circulantes de leptina diminuem rapidamente após perda de peso induzida pela dieta, suscitando uma série de respostas contra-regulatórias hormonais, metabólicas e autonómicas responsáveis em recuperar o peso inicial, pelo que dificulta a progressão ou a

manutenção do peso corporal. Apesar disso, demonstrou-se que a restauração dos níveis basais de leptina com metreleptina, enquanto estes se encontram a diminuir, contribui para atenuar essas respostas contra-regulatórias da perda de peso através da dieta.<sup>7</sup>

No entanto, em obesos sem deficiência de leptina, muitos ensaios clínicos mostraram que a sua administração em monoterapia, mesmo em doses farmacológicas elevadas, não resulta em perda de peso substancial.<sup>7</sup> De facto, estudos mostram que os níveis de leptina se podem encontrar até dez vezes mais elevados em indivíduos com IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> e que, em consequência da obesidade, desenvolve-se uma resistência à leptina, podendo ser especialmente grave no núcleo arqueado do hipotálamo, um importante local de ação da leptina.<sup>22,26,50</sup> Devido à falta de eficácia clínica da metreleptina, têm sido investigados mecanismos para superar esta resistência.

Pramlintide é uma forma sintética de amilina e está aprovado nos EUA para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2. Este fármaco produz uma redução sustentada na ingestão de alimentos e perda de peso, mesmo em não diabéticos.<sup>26</sup> Surgiu a hipótese que a estimulação do recetor de amilina poderia reverter a resistência à leptina.<sup>22</sup>

#### ***b. Eficácia clínica, segurança e tolerabilidade***

Estudos realizados neste âmbito demonstraram um efeito sinérgico no tratamento combinado de pramlintide e metreleptina em injeção subcutânea, com perda de peso estatisticamente significativa quando comparada com estes fármacos em monoterapia.<sup>7,22,26</sup> No entanto, a eficácia não é clara devido a impossibilidades de inclusão do grupo placebo e ao défice calórico de 40% da dieta num dos estudos mais importantes.<sup>22</sup>

#### ***c. Questões regulamentares***

Apesar da continuação da investigação, durante os ensaios clínicos fase II, o programa foi interrompido devido a problemas significativos com geração de anticorpos e reações cutâneas.<sup>50</sup>

## **Fentermina/topiramato (Qsymia®)**

### ***a. Considerações sobre o composto***

Qsymia®, inicialmente denominada Qnexa®, é uma associação de baixas doses de fentermina com topiramato de libertação prolongada. Este composto tem metabolismo hepático e excreção renal.<sup>63</sup>

A fentermina é uma substância catecolaminérgica (amina simpaticomimética) que aumenta a libertação de NA no SNC e, por suprimir o apetite, é usada desde 1959 nos EUA para o tratamento da obesidade durante curtos períodos de tempo, em doses até 37,5mg por dia.<sup>7,26,63</sup>

O topiramato é um monossacarídeo relacionado com a frutose aprovado como fármaco anti-convulsivante para o tratamento da epilepsia e para a profilaxia da enxaqueca, até 400mg uma vez por dia para estas indicações. Nos ensaios clínicos que envolviam doentes epiléticos, foi observada uma inesperada perda de peso corporal com o tratamento com topiramato, descrita como efeito secundário.<sup>7,26,63</sup>

### ***b. Eficácia clínica, segurança e tolerabilidade***

Com o propósito de compreender melhor a potencialidade do topiramato na redução do peso corporal, alguns estudos foram realizados no início da década de 2000. Dois ensaios multicêntricos controlados com placebo demonstraram uma perda significativa de peso dose-dependente em indivíduos obesos tratados com topiramato em doses de 64 a 384 mg/dia.<sup>7,26</sup> Interessantemente, continuou-se a registar redução de peso após um ano de tratamento, sem atingir o estado de *plateau* observado geralmente aos seis meses na maioria dos agentes anti-obesidade.<sup>7</sup> Às 60 semanas, a perda de peso média em relação ao peso inicial com topiramato 96, 192 e 256 mg por dia foi de 7%, 9,1% e 9,7%, respetivamente, e do grupo placebo foi de 1,7%.<sup>26</sup> Para além de se demonstrar uma boa eficácia deste agente, foi observado que esta pouco aumentava com doses superiores a 192 mg/dia, com o inconveniente do aumento dos

efeitos adversos.<sup>7</sup> O topiramato foi também testado em doentes obesos com transtorno compulsivo alimentar, com bons resultados na perda de peso e redução dos scores de compulsão. Apesar da boa eficácia, registou-se uma elevada incidência de efeitos colaterais muito pouco tolerados, tais como parestesias, alterações de memória, dificuldade de concentração e alterações do humor.<sup>7</sup>

O mecanismo pelo qual o topiramato suprime o apetite não é totalmente compreendido.<sup>26</sup> Considera-se que a potencialização da atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA) tem um papel importante na supressão do apetite, para além de outras ações, como o bloqueio dos canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem, alterações nos recetores excitatórios do glutamato e inibição das isoformas II e IV da anidrase carbónica.<sup>26,57</sup> Em modelos animais, foi mostrado que o topiramato reduz o apetite e interfere na utilização de energia, aumentando a termogénese e a oxidação de lípidos.<sup>7</sup>

De forma a reduzir os efeitos adversos e a amplificar os resultados positivos na esperança de alcançar uma maior eficácia, foi testada a associação de fentermina e topiramato em doses menores às habituais.<sup>7,26</sup>

O EQUATE foi o primeiro estudo fase III e avaliou 756 obesos com um IMC médio de 36,3 kg/m<sup>2</sup> durante 28 semanas, com restrição de dieta e modificação do estilo de vida. Os doentes foram randomizados em sete grupos: placebo, monoterapia com fentermina em duas doses (7,5 e 15 mg), monoterapia com topiramato em duas doses (46 e 92 mg) e associação fentermina/topiramato em duas doses (7,5/46 mg e 15/92 mg). Os doentes tratados com a associação fentermina/topiramato nas doses média e alta tiveram uma impressionante perda de peso de 8,3 e 9,0 kg, respetivamente, representando 8,5% e 9,2% do peso corporal inicial. A perda de peso média dos doentes tratados com topiramato 92 mg foi de 6,4% e com fentermina 15 mg foi de 6,1%. O grupo placebo registou 1,7%. Foi comprovado, portanto, uma perda de peso estatisticamente significativa de fentermina/topiramato em comparação

com o grupo placebo, demonstrando o sinergismo da associação. Ambas as doses foram bem toleradas. Os efeitos adversos mais comuns na associação com maior dose foram parestesias (20%), xerostomia (18%), obstipação (11%) e disgeusia (15%).<sup>63,64</sup>

Posteriormente foram realizados três importantes ensaios clínicos, sendo apresentado na tabela 6 os seus dados principais e os resultados de perda de peso, essencial para se verificar se a eficácia exigida pela FDA e EMA foi alcançada para aprovação da associação fentermina/topiramato para o tratamento da obesidade. Todos estes estudos foram realizados com modificação do estilo de vida com alterações da dieta e prática de exercício físico.

**Tabela 6** – Principais ensaios clínicos da associação fentermina/topiramato – Adaptado<sup>57,65–67</sup>

<b>Ensaio clínico</b>	<b>EQUIP</b>	<b>CONQUER</b>	<b>SEQUEL</b>
<b>Crítérios de inclusão</b>	IMC $\geq$ 35kg/m <sup>2</sup> , TG $\leq$ 200mg/dL, PA $\leq$ 140/90mmHg, Glicémia $\leq$ 110mg/dL	IMC 27-45kg/m <sup>2</sup> e com o mínimo de 2 comorbilidades	
<b>Amostra (n)</b>	1267	2487	2487
<b>Grupos estudados</b>	Fent/Topir 15/92mg, Fent/Topir 3,75/23mg, Placebo	Fent/Topir 15/92mg, Fent/Topir 7,5/46mg, Placebo	Fent/Topir 15/92mg, Fent/Topir 7,5/46mg, Placebo
<b>Duração</b>	56 semanas	56 semanas	52 semanas
<b>Resultados</b>	<b>Doentes c/↓peso <math>\geq</math> 5%:</b> 15/92mg: 66,7% 3,75/23mg: 44,9% Placebo: 17,3%	<b>Doentes c/↓peso <math>\geq</math> 5%:</b> 15/92mg: 70% 7,5/46mg: 62% Placebo: 21%	<b>Perda peso média:</b> 15/92mg: 10,5% 7,5/46mg: 9,3% Placebo: 1,8%

O EQUIP, o segundo estudo duplamente cego, controlado por placebo, analisou 1267 obesos com um IMC médio de 42,1 kg/m<sup>2</sup> durante mais de 56 semanas. Os doentes foram randomizados para tratamento com fentermina/topiramato nas doses 15/92 mg ou 3,75/23 mg ou placebo, tendo alcançado uma perda média de peso de 10,9%, 5,1% e 1,6%, respetivamente. A associação fentermina/topiramato originou ainda melhorias significativas na pressão arterial e nos níveis plasmáticos de triglicerídeos e colesterol. Os efeitos adversos mais comuns na associação com maior dose foram parestesias (18,8%), xerostomia (17%), obstipação (14,1%), vertigem (5,7%), disgeusia e insónia. A taxa de conclusão nos indivíduos

a tomar qualquer dose da associação foi de 69%, significativamente maior do que no grupo placebo.<sup>63,65</sup>

O CONQUER, o terceiro estudo duplamente cego, controlado por placebo, analisou 2487 obesos com um IMC médio de 36,3 kg/m<sup>2</sup> com duas ou mais comorbidades durante mais de 56 semanas. Os doentes foram randomizados para tratamento com fentermina/topiramato nas doses 15/92 mg ou 7,5/46 mg ou placebo, tendo alcançado uma perda média de peso de 10,4%, 8,4% e 1,8%, respetivamente. A associação fentermina/topiramato originou melhoria significativa de vários marcadores de risco cardiovascular, nomeadamente: perímetro abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica, níveis plasmáticos de triglicéridos e colesterol e redução significativa da glicémia em jejum, da HbA1c e da transaminase glutâmico pirúvica (TGP). Estas alterações foram bastante mais significativas no subgrupo de pacientes de alto risco cardiovascular em comparação com o grupo placebo. Num estudo separado de fase II em doentes com apneia obstrutiva do sono, o índice de apnéia/hipóxia foi significativamente melhorada.<sup>63,66</sup>

O SEQUEL, uma extensão do ensaio clínico CONQUER, prolongou o estudo por mais 52 semanas. A perda de peso média alcançada foi de 10,5% no grupo tratado com fentermina/topiramato nas doses 15/92 mg, de 9,3% na dose de 7,5/46 mg e de 1,8% no grupo placebo.<sup>63,67</sup>

Os efeitos adversos relatados foram sobreponíveis aos ensaios clínicos anteriores, excepto o registo de um aumento da frequência cardíaca de 1,6 batimentos por minuto (bpm) na dose 15/92 mg e de 0,6 bpm na dose de 7,5/46 mg. Apesar disso, registou-se simultaneamente uma redução da pressão arterial e uma redução do índice de consumo de oxigénio pelo miocárdio (produto entre a frequência cardíaca e a pressão arterial).<sup>47</sup>

Não está esclarecido se a menor incidência de efeitos adversos com a associação comparando com a monoterapia com topiramato está relacionada com uma menor dose de

topiramato em comparação com estudos prévios ou com o facto de se tratar de uma formulação de libertação prolongada. Durante a investigação, não foi descrita alteração clinicamente significativa na função cognitiva, escalas de depressão e ansiedade ou efeitos em habilidades psicomotoras nos doentes tratados com a associação fentermina/topiramato.<sup>7</sup> No entanto, a taxa de abandono do estudo devido a depressão, ansiedade e distúrbios do sono foi sete vezes mais elevada nos doentes tratados com a dose mais elevada da associação do que no grupo placebo.<sup>22</sup>

### *c. Questões regulamentares*

Os requisitos regulamentares de eficácia tanto da FDA e EMA foram facilmente cumpridos com a associação fentermina/topiramato durante os ensaios clínicos. Apesar do perfil de segurança aparentemente benigno, este fármaco não foi inicialmente recomendado para aprovação por um painel de especialistas da FDA, devido a preocupações com a ocorrência de eventos psiquiátricos, risco de disfunção cognitiva, aumento da frequência cardíaca e potencial teratogénico.<sup>22,26</sup>

Em Julho de 2012, a FDA concluiu que o risco-benefício desta associação era positivo e aprovou-a para o tratamento da obesidade como adjuvante de uma dieta hipocalórica e da prática de atividade física regular, seguindo as recomendações para o uso racional deste tratamento.<sup>57,63</sup> Esta aprovação requereu uma “estratégia de avaliação e atenuação do risco” (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy – REMS*) que engloba um programa de treino formal para os prescritores e um guia do fármaco com informação para os médicos e doentes, com especial ênfase no risco teratogénico e na necessidade de contraceção eficaz e de testes de gravidez mensais. Foi estabelecido que a disponibilização deste fármaco será apenas feita por farmácias especialmente certificadas para este efeito.<sup>47,68</sup>

É recomendado o tratamento na dose de 3,75/23 mg por dia nas primeiras duas semanas, após as quais se usará a dose de 7,5/46 mg por dia. Os doentes devem ser avaliados



após 12 semanas de tratamento. Se o doente não perder pelo menos 3% do seu peso corporal inicial, o tratamento deve ser interrompido ou a dose aumentada para 15/92 mg. Após mais 12 semanas, se o doente tratado com a dose de 15/92 mg não tiver perdido pelo menos 5% do peso, a terapia deve ser interrompida gradualmente durante uma semana para evitar crises convulsivas. Os doentes devem ser ainda avaliados quanto a ideação suicida, insónia, depressão, ansiedade e abuso farmacológico. Não há ainda dados sobre a administração concomitante com outros medicamentos anorexígenos e o seu efeito sobre a mortalidade cardiovascular está a ser estudado.<sup>57</sup>

### **Lorcaserina (Belviq®)**

#### *a. Considerações sobre o composto*

A lorcaserina é um agonista dos recetores de serotonina (5-HT). Este composto é absorvido no trato gastrointestinal e distribui-se no fluído cerebroespinal e no SNC. Tem metabolismo hepático e excreção renal. Estudos mostram que a ativação dos recetores 5-HT no hipotálamo promove a saciedade e diminui a ingestão de alimentos.<sup>57</sup>

A lorcaserina tem alta afinidade para o recetor 5-HT 2C e uma afinidade mínima para os recetores 5-HT 2A e 2B. Tem sido demonstrado que os recetores 5-HT 2A são alucinogénicos e que a ativação do recetor 5-HT 2B está associada com o desenvolvimento de valvulopatia e hipertensão pulmonar primária.<sup>26</sup> Devido à seletividade da lorcaserina dentro das classes de recetores 5-HT, este fármaco tem um perfil de efeitos colaterais mais favorável do que os agentes serotoninérgicos usados no passado (fenfluramina e dexfenfluramina), os quais foram retirados do mercado pela sua associação a doença valvular cardíaca.<sup>26,45</sup> A avaliação da relação terapêutica da lorcaserina realizada *in vitro* não é suficiente para se concluir em definitivo que esta não terá efeitos nos recetores 5-HT 2A e 2B *in vivo*, pelo que os ensaios clínicos deste fármaco serão também importantes para autenticação destas conclusões.<sup>22</sup>

**b. Eficácia clínica, segurança e tolerabilidade**

O ensaio clínico de fase II, duplamente cego, controlado por placebo, analisou 469 obesos com IMC entre 30 e 45 kg/m<sup>2</sup> durante 12 semanas, sem modificação da dieta ou estilo de vida. Os indivíduos tratados com lorcaserina nas doses de 10 mg por dia, 15 mg por dia ou 10 mg duas vezes ao dia tiveram uma redução de peso ajustada ao grupo placebo de 1,5 kg, 2,0 kg e 2,9 kg, respetivamente. Os ecocardiogramas realizados durante o ensaio clínico não mostraram qualquer evidência de valvulopatia ou hipertensão pulmonar.<sup>22,26</sup>

Posteriormente, foram realizados três importantes ensaios clínicos, sendo apresentado na tabela 7 os seus dados principais e os resultados de perda de peso (abordagem ITT-LOCF), essenciais para se verificar se a eficácia exigida pela FDA e EMA foi alcançada. Todos estes estudos foram realizados com modificação do estilo de vida com alterações da dieta alimentar e prática de exercício físico.

**Tabela 7** – Principais ensaios clínicos da lorcaserina – Adaptado<sup>57,69-71</sup>

<b>Ensaio clínico</b>	<b>BLOOM</b>	<b>BLOSSOM</b>	<b>BLOOM-DM</b>
<b>Critérios de inclusão</b>	IMC 30-45kg/m <sup>2</sup> ou 27-45kg/m <sup>2</sup> com comorbilidades	IMC 30-45 kg/m <sup>2</sup> ou 27-29,9 kg/m <sup>2</sup> com comorbilidades	IMC 27-45 kg/m <sup>2</sup> com HbA1c 7-10% tratados com metformina e/ou sulfonilureia
<b>Amostra (n)</b>	3182	4008	604
<b>Grupos estudados</b>	Lorc 10mg bid Placebo	Lorc 10mg bid Lorc 10mg id Placebo	Lorc 10mg bid Lorc 10mg id Placebo
<b>Duração</b>	52 + 52 semanas	52 semanas	52 semanas
<b>Doentes com perda de peso ≥ 5%</b>	10mg bid: 47,5% Placebo: 20,3%	10mg bid: 47,2% 10mg id: 40,2% Placebo: 25%	10mg bid: 37,5% 10mg id: 44,7% Placebo: 16,1%

O BLOOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management*), ensaio clínico duplamente cego, controlado por placebo, analisou 3182 adultos obesos ou com excesso de peso durante 52 semanas. Os doentes foram randomizados para tratamento com lorcaserina na dose de 10 mg duas vezes por dia ou no grupo placebo. Após as 52 semanas, 47,5% dos indivíduos tratados com lorcaserina apresentaram uma perda de peso de pelo menos 5% (vs 20,3% do grupo placebo) e 22,6% apresentaram perda de peso

mínima de 10%. Os indivíduos tratados com lorcaserina perderam cerca de 3,6 kg mais (3,6% do peso corporal) do que o grupo placebo. Nesta altura, os indivíduos voltaram a ser randomizados por mais um ano. Ao fim desse período, a perda de peso mínima de 5% foi mantida por 67,9% dos indivíduos tratados com lorcaserina no primeiro ano e que foram mantidos neste grupo, comparativamente com 50,3% dos indivíduos inicialmente do grupo placebo que passaram a ser tratados com lorcaserina. Os efeitos colaterais mais frequentes foram cefaleias, tonturas e náuseas, mas sem diferenças significativas entre os grupos.<sup>69</sup>

O BLOSSOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management*), ensaio clínico seguinte, duplamente cego, controlado por placebo, analisou 4008 adultos obesos ou com excesso de peso durante 52 semanas. Os doentes foram randomizados para tratamento com lorcaserina nas doses de 10 mg duas vezes por dia, 10 mg uma vez por dia e no grupo placebo.<sup>70,72</sup> Os resultados da perda de peso (abordagem ITT-LOCF) registados às 52 semanas encontram-se na tabela 8.

**Tabela 8** – Dados estatísticos divulgados<sup>70,72</sup> da perda de peso no ensaio BLOSSOM

<b>Grupo estudado</b>	<b>Perda de peso média</b>	<b>Proporção com perda de peso <math>\geq 5\%</math></b>	<b>Proporção com perda de peso <math>\geq 10\%</math></b>
Lorcaserina 10 mg bid	5,9%	47,2%	22,6%
Lorcaserina 10mg id	4,8%	40,2%	17,4%
Placebo	2,8%	25%	9,7%

No ensaio BLOSSOM, a perda de peso ajustada ao placebo dos indivíduos no regime de lorcaserina 10 mg duas vezes ao dia foi de 3,1%. Registaram-se melhorias ligeiras, mas significativas quando ajustadas ao placebo, dos níveis plasmáticos de HbA1c (-0,7%), colesterol total (-1,5%), triglicérideos (-6,0%), da pressão arterial (-0,6 mmHg sistólica e -0,5 mmHg diastólica) e da frequência cardíaca (-0,4 bpm). Mais uma vez, a vigilância ecocardiográfica não revelou evidências de alteração da função valvular. Os efeitos adversos relatados mais frequentes no regime de maior dose foram cefaleias (15,6%), náuseas (9,1%), tonturas (8,7%), fadiga e xerostomia, sem diferenças significativas entre os grupos de

tratamento. Não houve evidência de ansiedade ou depressão induzida por lorcaserina. Além disso, não houve aumento na taxa de valvulopatia após 2 anos de tratamento com lorcaserina.<sup>70,72</sup>

O BLOOM-DM (*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management in Diabetes Mellitus*), último ensaio clínico duplamente cego, controlado por placebo, analisou 604 adultos com DMT2 tratados com metformina e/ou sulfonilureia com um IMC entre 27 e 45 kg/m<sup>2</sup> durante 52 semanas. Os doentes foram randomizados para tratamento com lorcaserina nas doses de 10 mg duas vezes por dia, 10 mg uma vez por dia e no grupo placebo.<sup>71,73</sup> A perda de peso (abordagem ITT-LOCF) às 52 semanas está representada na tabela 9.

**Tabela 9** – Dados estatísticos divulgados<sup>71,73</sup> da perda de peso no ensaio BLOOM-DM

Grupo estudado	Perda de peso média	Proporção com perda de peso ≥ 5%	Proporção com perda de peso ≥ 10%
Lorcaserina 10 mg bid	4,5% (4,7kg)	37,5%	16,3%
Placebo	1,5% (1,6kg)	16,1%	4,4%

Neste estudo, os indivíduos tratados com lorcaserina tiveram melhorias estatisticamente significativas em relação ao placebo na glicémia em jejum e HbA1c, sendo que os do regime duas vezes ao dia atingiram uma redução de 0,9% na HbA1c, em comparação com uma redução de 0,4% no grupo placebo. No entanto, os níveis plasmáticos de insulina, triglicerídeos e colesterol HDL e LDL e as pressões arteriais sistólica e diastólica não revelaram diferenças estatisticamente significativas. A vigilância ecocardiográfica causou alguma preocupação devido ao registo de uma taxa mais elevada de valvulopatia *de novo* nos participantes tratados com lorcaserina em comparação com o grupo placebo (2,5% vs 1,9% na semana 24 e 2,9% vs 0,5% na semana 52).<sup>71,73</sup>

*c. Questões regulamentares*

Apesar dos requisitos regulamentares de eficácia da FDA e EMA terem sido cumpridos nos ensaios clínicos, este fármaco não foi inicialmente aprovado pela FDA devido a preocupações relativas a um aumento inexplicável de neoplasia mamária e cerebral em ensaios pré-clínicos em ratos e devido ao desequilíbrio na incidência de valvulopatia *de novo* (regurgitação mitral ou aórtica moderada a severa) em ensaios pré-clínicos e clínicos.<sup>47</sup>

Com base no estudo de informação ecocardiográfica de mais de 5200 participantes tratados durante mais de um ano, o RR de valvulopatia estimada entre os indivíduos tratados com lorcaserina e o grupo placebo é de 1,16. Conclui-se que há um aumento de 16% do RR de desenvolvimento de cardiopatia quando um indivíduo é tratado com lorcaserina. Este valor traduz-se em alguma preocupação, mas não é considerado estatisticamente significativo.<sup>47</sup>

Em comparação com outros fármacos, a lorcaserina não mostra superioridade em termos de eficácia. No entanto, apresenta uma ótima tolerabilidade e um perfil de segurança razoável.<sup>7</sup> Em Junho de 2012, a lorcaserina foi aprovada pela FDA para tratamento a longo prazo da obesidade, como adjuvante de uma dieta hipocalórica e prática regular de exercício físico.<sup>50</sup>

É recomendado o tratamento com lorcaserina na dose de 10 mg duas vezes ao dia. Os doentes devem ser avaliados às 12 semanas. Se não for identificada uma perda de peso de pelo menos 5%, o tratamento deve ser interrompido visto que é improvável que o doente consiga perder peso significativo com a continuação do tratamento.<sup>47,50</sup> Tal como acontece com alguns medicamentos de ação central, deve haver uma monitorização dos doentes relativamente a transtornos psiquiátricos. Nos doentes com DMT2, a perda de peso pode ser associada a um aumento do risco de hipoglicémia por interação com agentes anti-diabéticos.<sup>50</sup>

## Farmacoterapia da obesidade comercializada atualmente

Os EUA contam atualmente com vários fármacos para o tratamento da obesidade. Na Europa, apenas o orlistat se encontra aprovado, mas visto que os dois fármacos mais recentes (associação fentermina/topiramato e a lorcaserina) cumprem os critérios da EMA, prevê-se a sua aprovação num futuro próximo. A tabela 10 apresenta as informações principais dos fármacos atualmente disponíveis nos EUA para o tratamento da obesidade.

**Tabela 10** – Resumo das principais características dos fármacos usados atualmente nos EUA para o tratamento da obesidade - Adaptado<sup>10,45,57</sup>

Fármaco	Fentermina	Dietilpropiona	Orlistat	Fentermina/ /Topiramato	Lorcaserina
	Adipex-P® 37,5mg Suprenza® 15, 30 e 37,5 mg Ionamin®	Tenuate® Tenuate Dospan® IR: 25mg SR: 75mg	Alli® 60mg Xenical® 120mg	Qsymia® 3,75/23; 7,5/46; 11,2/69; 15/92mg	Belviq® 10mg
<b>Duração do tratamento</b>	Curto prazo (poucas semanas)	Curto prazo (poucas semanas)	Longo prazo	Longo prazo	Longo prazo
<b>Posologia</b>	Comprimidos: 15-37,5mg id Dispersíveis: 15-30mg id Antes do peq-alm ou após 1-2h	IR: 25mg 3id uma hora antes da refeição SR: 75mg id a meio da manhã	Xenical®: 120mg 3id; Alli®: 60mg 3id à refeição	3,75/23 - 15/92 mg id	10mg bid pela manhã
<b>Precauções</b>	Não ingerir álcool Iniciar após 14d de interrupção IMAO CI: gravidez, DCV, hiperT, glaucoma, estados de agitação, abuso de fármacos	Não ingerir álcool Iniciar após 14d de interrupção IMAO CI: HTP, hiperT, estados de agitação	Suplemento vitamínico CI: gravidez, S. má- absorção, colestase	Até 7,5/46mg se IR ou IH CI: gravidez, glaucoma, hiperT, doença cerebrovascular ou cardíaca instável	CI: IR severa ou gravidez Risco de hipoglicémia em doentes diabéticos
<b>Interações</b>	IMAO, álcool, anti-diab, anti-HT	IMAO, anti-diab	Varfarina, levotiroxina, ciclosporina	ACO, ADs, diuréticos, expoliadores K <sup>+</sup> , inibidores AC, substratos CYP 2C9 e 3A4	Serotoni- nérgicos, substratos CYP2D6
<b>RAMs</b>	↑PA, palpitações, xerostomia, insónia, estimulação do SNC, tonturas, cefaleias	↑PA, palpitações, xerostomia, insónia, estimulação do SNC, tonturas, cefaleias	Esteatorreia, flatulência, urgência fecal, manchas oleosas	Parestesias, tonturas, disgeusia, insónia, obstipação, xerostomia, cognitivos	Cefaleias, tonturas, fadiga, náuseas, xerostomia, obstipação, psiquiátricas

Legenda: AC, anidrase carbónica; ACO, anticoncepcionais orais; ADs, antidepressivos; anti-diab, fármacos anti-diabéticos; anti-HT, fármacos anti-hipertensores; CI, contra-indicações; DCV, doença cardiovascular; hiperT, hipertireoidismo; HTP, hipertensão pulmonar; IH, insuficiência hepática; IMAO, inibidor da monoamina oxidase; IR: libertação imediata ou insuficiência renal; peq-alm, pequeno-almoço; RAMs, reações adversas medicamentosas; SR, libertação prolongada; ↑PA, aumento da pressão arterial

## Fármacos em investigação

Atualmente, existem bastantes projetos de investigação em desenvolvimento no âmbito do tratamento da obesidade, os quais se encontram representados na tabela 11.

**Tabela 11** – Fármacos em investigação em diferentes fases de desenvolvimento - Adaptado<sup>7,26,45,50,51</sup>

Fármaco	Mecanismo de ação	Estado da investigação
<b>Sinalização neuropeptídica central</b>		
Velneperit	Inibidor do NPY (antagonista do recetor Y5)	Fase II
Obinепitide	Análogo do PP e PYY <sub>3-36</sub> (agonista dos recetores Y2 e Y4)	Fase II
TM30339	Agonista seletivo do recetor Y4	Fase II
PYY <sub>3-36</sub>	Agonista dos recetores Y2 e Y4	Fase II
PYY <sub>3-36</sub> /SNAC		Fase II
MK-0493	Agonista seletivo do MC4R	Fase II
TTP435	Inibidor do AgRP	Fase II
BMS-830216	Antagonista do recetor MCH	Início da fase II
ABL-127158	Antagonista da MCH1	Fase I completa
<b>Neurotransmissão por monoaminas</b>		
Bupropiona/ /Zonisamida	Inibidor da recaptção de NA e DA/ /Aumento dos níveis de 5-HT e DA	Fase III
Tesofensina	Inibidor da recaptção de NA, DA e 5-HT	Fase III
Dov 21947		Fase II
ATHX-105	Agonista do recetor 5-HT <sub>2C</sub>	Fase II
SCH-497079	Antagonista do recetor de histamina	Fase II
HPP404	Antagonista seletivo do recetor H <sub>3</sub> de histamina	Início da fase II
GSK598809	Antagonista da DA (D <sub>3</sub> )	Fase I completa
A-331440	Antagonista do recetor H <sub>3</sub> de histamina	Pré-clínica
<b>Sinalização hormonal do sistema digestivo</b>		
Cetilistat	Inibidor da lipase pancreática	Fase III
Liraglutido	Análogo do GLP-1 de longa ação	Fase III
Exenatide	Análogo do GLP-1	Fase III
Davalintide (AC2307)	Mimético da amilina	Fase II
PP1420	Análogo do PP	Fase I completa
NN9924	Análogo do GLP-1	Fase I completa
NOX-B11	Inibidor da grelina	Fase I completa
TKS1225	Mimético da oxintomodulina	Fase I
OXY-RPEG	Mimético da oxintomodulina	Início da fase I
AEZS-123	Antagonista do recetor de grelina	Pré-clínica
<b>Outros</b>		
KRP-204	Agonista $\beta$ 3 seletivo	Fase II
ZGN-433 (Beloranib)	Inibidor da metionina aminopeptidase 2	Fase I completa
AZD7687	Inibidor do diglicerídeo aciltransferase (inibidor da síntese de triglicerídeos)	Fase I completa
INCB13739	Inibidor da desidrogenase hidroxisteróide 11 $\beta$ tipo 1 no tecido adiposo (11 $\beta$ HSDI)	Fase I completa
AZD8329		Fase I completa
AZD4017		?
Fumagillin	Inibidor da metionina aminopeptidase 2	Fase pré-clínica

A investigação encontra-se direcionada principalmente para três áreas distintas: sinalização neuropeptídica central, neurotransmissão por monoaminas e sinalização hormonal do sistema digestivo.<sup>51</sup>

A maioria dos projetos de investigação em curso encontra-se em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos de fase I e II e tem como objetivo o desenvolvimento de novos fármacos com ação no SNC de forma a controlar o apetite.

Relativamente à sinalização neuropeptídica e neurotransmissão centrais, tem-se manifestado algum interesse nos agonistas do MC4R e nos fármacos que interagem na sinalização do NPY e serotoninérgica. Contudo, tem-se verificado que estes fármacos têm efeitos em várias funções que não apenas no controlo do apetite, pelo que o perfil de segurança poderá revelar-se não favorável.<sup>37</sup>

Devido à complexidade dos circuitos neuronais envolvidos no controlo do apetite, é improvável que o estabelecimento de apenas um alvo terapêutico específico seja eficaz no tratamento da obesidade.

A capacidade de modular a sinalização central através de agentes de sinalização periférica, como as hormonas peptídicas do sistema digestivo, parece ser uma opção em que mais provavelmente se atingirá um maior sucesso a nível de eficácia e com efeitos secundários de menor gravidade.<sup>37</sup>

Apesar disso, ainda não é possível tirar conclusões definitivas quanto aos fármacos que se encontram numa fase inicial de investigação, pelo que se aguardam os resultados dos ensaios clínicos em desenvolvimento.

Os fármacos que se encontram numa fase mais avançada de investigação são descritos seguidamente.



### **Bupropiona/Zonisamida (Empatic<sup>®</sup>)**

Como já referido anteriormente, a bupropiona é um inibidor da recaptção de DA e NA atualmente aprovado para o tratamento da depressão e como coadjuvante da cessação tabágica. A zonisamida é um fármaco antiepilético aprovado para o tratamento de crises parciais. O mecanismo de ação que resulta na atividade anticonvulsivante não é totalmente esclarecido, mas acredita-se que esteja associado ao bloqueio de canais de sódio e cálcio.<sup>7,26</sup>

Em alguns estudos de curta duração de tratamento de pacientes epiléticos com zonisamida observou-se perda de peso como efeito adverso. Evidências *in vitro* demonstram que a zonisamida causa um aumento da atividade serotoninérgica e dopaminérgica, postulando-se que seja este o mecanismo que explica os seus efeitos na redução de peso. Para além disso, a zonisamida provoca alguma inibição da atividade da anidrase carbónica (AC), que pode explicar relatos prévios de alteração gustativa com outros inibidores da AC, nomeadamente o topiramato e a acetazolamida.<sup>7,22,26</sup>

Empatic<sup>®</sup> é uma combinação de bupropiona e zonisamida que associa as suas propriedades anorexígenas, criada pela suposição que a bupropiona poderá compensar os distúrbios depressivos e sedativos associados à zonisamida e que esta última poderá reduzir a probabilidade de crises convulsivas induzidas pela bupropiona. Deste modo, esta associação foi desenvolvida para aumentar a eficácia e para melhorar os seus efeitos secundários em comparação com estes fármacos em monoterapia. De facto, os estudos iniciais que avaliaram a combinação de bupropiona com zonisamida demonstraram melhoria na perda de peso em comparação com a monoterapia.<sup>22,26</sup>

Um estudo fase IIb duplamente cego, controlado por placebo foi realizado durante 24 semanas em 729 indivíduos com IMC entre 30 e 45 kg/m<sup>2</sup>, submetidos a alterações na dieta e exercício regular.<sup>74</sup> Os resultados estão apresentados na tabela 12 (abordagem ITT LOCF). Nenhum evento adverso sério foi relatado.<sup>7</sup>

**Tabela 12** – Dados estatísticos divulgados<sup>22,74</sup> da perda de peso no ensaio fase IIb

<b>Grupo estudado</b>	<b>Perda de peso média</b>	<b>Proporção com perda de peso ≥ 5%</b>	<b>Proporção com perda de peso ≥ 10%</b>
Bupropiona 360mg/ /zonisamida 360mg	7,5%	60,4%	32,3%
Bupropiona 360mg/ /zonisamida 120mg	6,1%	46,9%	24,7%
Zonisamida 360mg	5,3%	-	-
Zonisamida 120mg	3,2%	-	-
Bupropiona 360mg	2,3%	-	-
Placebo	1,4%	15%	4%

Atualmente aguardam-se os resultados dos estudos de fase III.<sup>7</sup>

### **Tesofensina**

A tesofensina é um inibidor da recaptção pré-sináptica de NA, DA e 5-HT, desenvolvida para o tratamento das Doenças de Alzheimer e Parkinson. Nos ensaios clínicos realizados no âmbito destas patologias, observou-se uma perda de peso significativa dos doentes. Acredita-se que a tesofensina tem um papel importante na supressão do apetite e no aumento termogénese.<sup>26,45</sup>

O estudo de fase II, duplamente cego, controlado por placebo, analisou 203 indivíduos com IMC entre 30 e 40 kg/m<sup>2</sup> durante 24 semanas. Os participantes foram randomizados para tratamento com tesofensina (0,25 mg, 0,5 mg ou 1 mg) ou placebo. Registou-se uma perda de peso média ajustada ao placebo de 4,7 kg, 9,1 kg e 10,6 kg, respetivamente. As reduções de peso foram dose-dependentes. Houve uma boa tolerabilidade ao fármaco, mas observou-se um aumento dependente da dose na frequência cardíaca (superior a 8,5 bpm com a dose de 1,0 mg) e na pressão arterial (1-2 mmHg), não estatisticamente significativo.<sup>7,22,26,45</sup>

A fase III consiste em três ensaios clínicos, já aprovados pela FDA e EMA, com doses de tesofensina de 0,25 e 0,5 mg, de modo a reduzir o impacto cardiovascular. Está previsto um estudo cardiovascular que contará com 6000 participantes.<sup>22,45</sup>

### **Cetilistat**

Cetilistat é um inibidor da lipase pancreática, enzima que degrada os triglicerídeos no intestino. Embora semelhante ao orlistat, pensa-se que por ter uma estrutura molecular diferente poderá ter um perfil de efeitos secundários mais tolerável.<sup>7,45</sup>

No ensaio de fase IIB, 612 pacientes obesos diabéticos com IMC entre 28 e 45 kg/m<sup>2</sup> foram randomizados para tratamento com cetilistat (40, 80 ou 120 mg), orlistat 120 mg e placebo, durante 12 semanas. O tratamento com cetilistat 80 e 120 mg promoveu uma perda de peso de 3,85 kg e 4,32 kg, respetivamente, significativa em comparação com o placebo (2,86 kg). Cetilistat e orlistat tiveram eficácias semelhantes, mas observou-se maiores taxas de interrupção prematura da investigação nos grupos tratados com orlistat devido principalmente a efeitos gastrointestinais. Deste modo, o cetilistat pode tornar-se uma boa alternativa.<sup>26,45</sup>

Atualmente decorrem no Japão os ensaios clínicos de fase III.<sup>26,45</sup>

### **Análogos do GLP-1: liraglutido (Victoza<sup>®</sup>) e exenatide (Byetta<sup>®</sup>)**

Os análogos do GLP-1 são péptidos intestinais que aumentam a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Estes fármacos, nomeadamente o exenatide e o liraglutido, estão aprovados para o tratamento da DMT2 e o seu uso a longo prazo resulta na redução do nível de HbA1c e da pressão arterial.<sup>26,45</sup> O liraglutido tem 97% de homologia estrutural com o GLP-1 humano (o qual tem uma semi-vida de 1 a 2 minutos) e apresenta um tempo de semi-vida de cerca de 13 horas.<sup>7</sup> O liraglutido e o exenatide são administrados por via subcutânea uma e duas vezes ao dia, respetivamente.<sup>7,22</sup>

Estes fármacos estão a ser amplamente estudados dada a verificação de um efeito anorexígeno nos doentes com DMT2, comprovado por várias metanálises. Estudos revelam que o exenatide provoca uma maior perda de peso do que o liraglutido.<sup>26,51</sup> Uma meta-análise

revelou uma perda média de peso de 2,13 kg em grupos tratados com exenatide.<sup>45</sup> Um ensaio clínico controlado avaliou 546 obesos não diabéticos e demonstrou uma perda de peso média de 6 kg nos tratados com liraglutido e de 2,8 kg no grupo placebo.<sup>22,26,51</sup>

Atualmente, o liraglutido está em fase III de ensaios clínicos. Uma formulação de libertação prolongada de exenatide administrada uma vez por semana foi desenvolvida para ultrapassar a necessidade de injeções diárias com os fármacos originais. Num estudo em diabéticos, mostrou-se que esta nova formulação resulta numa perda de peso média de 2,63 kg após 2 anos de tratamento semanal. No entanto, em 2010 a FDA expressou preocupações sobre a possível toxicidade cardíaca, sendo necessários estudos adicionais de segurança.<sup>51</sup>

### **Inibidores do NPY**

NPY é um neuropeptídeo orexígeno potente, como já descrito num capítulo anteriormente, com ação nos recetores acoplados à proteína Y1 e Y5. Estudos mostram que a inibição desta sinalização reduz a ingestão de alimentos e o peso corporal em ratos.<sup>51</sup>

Em 2010, o desenvolvimento do antagonista do recetor NPY MK-0557 foi abandonado, após os resultados de um estudo revelarem uma perda de peso estatística mas não clinicamente significativa.<sup>26,51</sup>

O velneperit (S-2367), um outro inibidor do recetor Y5, foi já estudado em dois ensaios clínicos duplamente cegos de fase II que envolveram 1566 obesos. Foi avaliada a sua eficácia e segurança em doses únicas diárias de 800 ou 1600 mg, associado a um plano alimentar hipocalórico. O velneperit mostrou produzir uma perda de peso significativa ao longo de um ano, para além de redução do perímetro abdominal e de melhoria do perfil lipídico. O velneperit foi bem tolerado, sendo os efeitos secundários mais comuns a nasofaringite, infeções do trato respiratório superior e cefaleias. Este fármaco continua a ser estudado em ensaios clínicos de fase II e a fase III está já projetada.<sup>26,51</sup>

### **Obinepitide e outros agonistas dos receptores Y2 e Y4**

Os recetores Y2 e Y4, quando estimulados, têm um efeito anorexígeno e constituem o alvo terapêutico de alguns fármacos em desenvolvimento, nomeadamente o obinepitide, TM30339, PYY<sub>3-36</sub> e PYY<sub>3-36</sub>/SNAC.<sup>26,51</sup>

As hormonas humanas PP e PYY<sub>3-36</sub> resultam na ativação dos recetores Y2 e Y4 e não mostraram afinidade para o recetor Y1, o qual está associado a efeitos colaterais cardiovasculares. Ensaios clínicos mostraram que a infusão de PYY<sub>3-36</sub> em humanos reduz a ingestão de alimentos em indivíduos obesos e magros e que reduz a fome antes de uma refeição.<sup>26</sup>

O obinepitide, um análogo sintético do PP e do PYY<sub>3-36</sub>, é o fármaco que se encontra mais avançado nesta área de investigação, com resultados positivos nos ensaios de fase I/II.<sup>26</sup> Este fármaco é administrado em injeções subcutâneas uma ou duas vezes por dia, com boa tolerabilidade. Os estudos mostram que inibe a ingestão de alimentos até cerca de 9 horas. Os ensaios clínicos continuam em desenvolvimento.<sup>26</sup>

## CONCLUSÃO

Sendo a obesidade considerada a epidemia do século XXI, devido ao aumento da sua prevalência e às consequências associadas, o seu tratamento é considerado mandatório, resultando em vastos benefícios para a saúde.

Atualmente assistimos a uma nova era do tratamento da obesidade, sendo a farmacoterapia perspectivada como um tratamento eficaz e seguro de primeira linha no futuro. Esta não visa apenas a diminuição do peso corporal, mas também (e mais importante) a redução dos riscos de morbilidade associada. Estão estabelecidas as indicações para a realização de tratamento farmacológico, sempre associado a modificação do estilo de vida, que continua a ser o pilar do tratamento desta patologia.

Muitos esforços têm sido feitos na última década na área da farmacoterapia. A nova geração de agentes anti-obesidade é promissora, embora nenhum fármaco em monoterapia pareça ser tão eficaz como as associações farmacológicas.

Os fármacos recentemente aprovados para o tratamento da obesidade são o orlistat (Xenical<sup>®</sup> e Alli<sup>®</sup>), a associação fentermina/topiramato (Qsymia<sup>®</sup>) e a lorcaserina (Belviq<sup>®</sup>). O orlistat é o único fármaco aprovado na Europa, sendo que os outros dois, de eficácia superior, esperam aprovação.

Encontram-se em progresso vários projetos de investigação que visam o desenvolvimento de fármacos capazes de interferir nos mecanismos reguladores do apetite de forma a reduzir a ingestão alimentar, a promover a saciedade e a aumentar o gasto energético. Os fármacos que se encontram numa fase mais avançada de investigação têm como alvos terapêuticos os recetores serotoninérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos, bem como peptídeos (GLP-1) e lipases gastrointestinais.

Vários estudos são necessários para garantir a eficácia e a segurança farmacológica, com especial ênfase nos benefícios metabólicos, no risco cardiovascular, nos distúrbios psiquiátricos e nos seus efeitos a longo prazo, de forma a avaliar a relação risco/benefício e melhorar futuras investigações. A FDA e a EMA possuem critérios exigentes de eficácia para a aprovação dos agentes anti-obesidade e efectuam uma avaliação rigorosa do perfil de segurança neste tipo de fármacos, dado que o passado foi marcado por sucessivas suspensões devido sobretudo a efeitos secundários graves.

No futuro, se a farmacoterapia da obesidade se confirmar um sucesso sustentado, a obesidade deverá ser tratada à semelhança das outras patologias crónicas, através de estratégias politerapêuticas a longo prazo. Torna-se necessária a realização de estudos sobre a utilização dos agentes anti-obesidade em crianças, adolescentes e idosos, classes etárias com incidência elevada de obesidade, onde se poderá considerar a instituição de tratamento médico. A criação de ferramentas para identificação e caracterização de subpopulações específicas que permitam o desenvolvimento de fármacos personalizados poderá ser uma área de especial interesse.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Consultation on Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *Geneva World Heal. Organ.* **894**, i–xii, 1–253 (1998).
2. Puska, P; Nishida, C; Porter, D. Obesity and Overweight, Global strategy on diet, physical activity and health. *Geneva World Heal. Organ. WHO* (2003).
3. Mokdad, A. H., Marks, J. S., Stroup, D. F. & Gerberding, J. L. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* **291**, 1238–45 (2004).
4. WHO. Obesity and overweight: Fact sheet N°311. *World Heal. Organ. Glob. Infobase* (2013). at <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>
5. Goldstein, D. J. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **16**, 397–415 (1992).
6. Hsu, Y.-W., Chu, D.-C., Ku, P.-W., Liou, T.-H. & Chou, P. Pharmacotherapy for Obesity: Past, Present and Future. *J. Exp. Clin. Med.* **2**, 118–123 (2010).
7. Faria, A. M., Mancini, M. C., Melo, M. E. de, Cercato, C. & Halpern, A. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **54**, 516–529 (2010).
8. Gray, L. J. *et al.* A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes. Rev.* **13**, 483–98 (2012).
9. Mancini, M. C. & Halpern, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **46**, 497–512 (2002).
10. Li, M. & Cheung, B. M. Y. Pharmacotherapy for obesity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 804–10 (2009).
11. WHO. Global Health Observatory (GHO): Overweight and obesity. *World Heal. Organ. Glob. Infobase* (2011). at <[http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight/en/index.html](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/index.html)>
12. WHO. WHO Global Infobase: Data for saving lifes - comparisons. at <<https://apps.who.int/infobase/Comparisons.aspx>>
13. Rodgers, R. J., Tschöp, M. H. & Wilding, J. P. H. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis. Model. Mech.* **5**, 621–6 (2012).
14. WHO. Unhealthy diets & physical inactivity - the problem and the solution: fact sheet. *World Heal. Organ. Glob. Infobase* (2009). at <[http://www.who.int/nmh/publications/fact\\_sheet\\_diet\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/fact_sheet_diet_en.pdf)>



15. Baumgartner, R. N., Heymsfield, S. B. & Roche, A. F. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. *Obes. Res.* **3**, 73–95 (1995).
16. DGS. *Circular Normativa: Atualização das Curvas de Crescimento.* (2006).
17. Teles, G., Reis, J. P. L. & Dias, T. et all. *Obesidade: prevenção e terapêutica.* (Editorial Presença, 2008).
18. Wilborn, C. *et al.* Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* **2**, 4–31 (2005).
19. Banegas, J. R., López-García, E., Gutiérrez-Fisac, J. L., Guallar-Castillón, P. & Rodríguez-Artalejo, F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur. J. Clin. Nutr.* **57**, 201–8 (2003).
20. Heal, D. J., Gosden, J. & Smith, S. L. Regulatory challenges for new drugs to treat obesity and comorbid metabolic disorders. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 861–74 (2009).
21. Yao, F. & MacKenzie, R. G. Obesity Drug Update: The Lost Decade? *Pharmaceuticals* **3**, 3494–3521 (2010).
22. Kennett, G. a & Clifton, P. G. New approaches to the pharmacological treatment of obesity: can they break through the efficacy barrier? *Pharmacol. Biochem. Behav.* **97**, 63–83 (2010).
23. Mayer, M. a, Höcht, C., Puyó, A. & Taira, C. a. Recent advances in obesity pharmacotherapy. *Curr. Clin. Pharmacol.* **4**, 53–61 (2009).
24. Erlanger, S. R. & Henson, E. a. Classification and pharmacological management of obesity. *P T* **33**, 724–8 (2008).
25. NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults. in *Natl. Heal. Med. Res. Counc.* (2003).
26. Powell, a G., Apovian, C. M. & Aronne, L. J. New drug targets for the treatment of obesity. *Clin. Pharmacol. Ther.* **90**, 40–51 (2011).
27. Leblanc, E. S., O’Connor, E., Whitlock, E. P., Patnode, C. D. & Kapka, T. 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.* **155**, 434–47 (2011).
28. Gray, L. J. *et al.* A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes. Rev.* **13**, 483–98 (2012).
29. Valentino, M. A., Terzic, A. & Waldman, S. A. Sizing up pharmacotherapy for obesity. *Clin. Transl. Sci.* **3**, 123–5 (2010).

30. DGS. *Circular Normativa: Programa Nacional de Combate à Obesidade*. DGS - Direcção-Geral da Saúde (2005).
31. Suastika, K. Update in the management of obesity. *Acta Med. Indones.* **38**, 231–7
32. Barros, H. *Obesidade*. (FMUP, O Essencial da Saúde, 2007).
33. Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S. & Schwartz, M. W. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* **443**, 289–95 (2006).
34. Sargent, B. J. & Moore, N. a. New central targets for the treatment of obesity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 852–60 (2009).
35. Greenwood, H. C., Bloom, S. R. & Murphy, K. G. Peptides and their potential role in the treatment of diabetes and obesity. *Rev. Diabet. Stud.* **8**, 355–68 (2011).
36. Weigle, D. S. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 2462–9 (2003).
37. Simpson, K. A., Martin, N. M. & Bloom, S. R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **53**, 120–8 (2009).
38. Niswender, K. D. *et al.* Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature* **413**, 794–5 (2001).
39. Cummings, D. E. *et al.* A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* **50**, 1714–9 (2001).
40. Bray, G. A. & Tartaglia, L. A. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* **404**, 672–7 (2000).
41. SIGN. Management of Obesity - A national clinical guideline. in (Intercollegiate Scottish Guidelines Network, 2010).
42. Barrera-Cruz, A. *et al.* Practice clinical guideline. Prevention, diagnosis and treatment of overweight and obesity. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* **51**, 344–57 (2013).
43. Maggard, M. A. *et al.* Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.* **142**, 547–59 (2005).
44. Finer, N. Pharmacotherapy of obesity. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **16**, 717–742 (2002).
45. Kang, J. G. & Park, C.-Y. Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes Metab. J.* **36**, 13–25 (2012).

46. Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K., Curioni, C. & Lau, D. C. W. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* **335**, 1194–9 (2007).
47. Colman, E. *et al.* The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1577–9 (2012).
48. FDA - CDER. Guidance for Industry. Developing products for weight management. in (Food and Drug Administration - Center for drug evaluation and research, 2007). at <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071612.pdf>>
49. EMA - CHMP. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight control. in (European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2007). at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003264.pdf)>
50. Rodgers, R. J., Tschöp, M. H. & Wilding, J. P. H. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis. Model. Mech.* **5**, 621–6 (2012).
51. Colon-Gonzalez, F., Kim, G. W., Lin, J. E., Valentino, M. a & Waldman, S. a. Obesity pharmacotherapy: what is next? *Mol. Aspects Med.* **34**, 71–83 (2013).
52. Adan, R. a H., Vanderschuren, L. J. M. J. & la Fleur, S. E. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol. Sci.* **29**, 208–17 (2008).
53. Cercato, C. *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int. J. Obes. (Lond)*. **33**, 857–65 (2009).
54. Li, Z. *et al.* Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.* **142**, 532–46 (2005).
55. Nisoli, E. & Carruba, M. O. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes. Rev.* **1**, 127–39 (2000).
56. Mannucci, E., Dicembrini, I., Rotella, F. & Rotella, C. M. Orlistat and sibutramine beyond weight loss. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **18**, 342–8 (2008).
57. Wong, E., Kaur, N., Ma, N., Patel, K. & Ringel, M. Obesity: A Focus on Pharmacotherapy. *J. Nurse Pract.* **9**, 387–395 (2013).
58. Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N. & 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* **27**, 155–61 (2004).
59. Chanoine, J.-P., Hampl, S., Jensen, C., Boldrin, M. & Hauptman, J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* **293**, 2873–83 (2005).

60. Maahs, D. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr. Pract.* **12**, 18–28
61. Greenway, F. L. *et al.* Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. **17**, 30–9 (2009).
62. Greenway, F. L. *et al.* Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 4898–906 (2009).
63. Smith, S. M., Meyer, M. & Trinkley, K. E. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Ann. Pharmacother.* **47**, 340–9 (2013).
64. Vivus. Results From Phase 3 EQUATE Trial of VIVUS' Qnexa Highlighted at European Congress on Obesity. (2009). at <http://ir.vivus.com/releasedetail.cfm?releaseid=382339>
65. Allison, D. B. *et al.* Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*. **20**, 330–42 (2012).
66. Gadde, K. M. *et al.* Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **377**, 1341–52 (2011).
67. Garvey, W. T. *et al.* Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am. J. Clin. Nutr.* **95**, 297–308 (2012).
68. Garvey, W. T. Phentermine and topiramate extended-release: a new treatment for obesity and its role in a complications-centric approach to obesity medical management. *Expert Opin. Drug Saf.* **12**, 741–56 (2013).
69. Smith, S. R. *et al.* Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N. Engl. J. Med.* **363**, 245–56 (2010).
70. Fidler, M. C. *et al.* A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 3067–77 (2011).
71. O'Neil, P. M. *et al.* Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)*. **20**, 1426–36 (2012).
72. ArenaPharm. Arena Pharmaceuticals Reports Positive, Highly Significant BLOSSOM Trial Results for Weight Management; NDA Submission on Track for December. (2009). at <http://invest.arenapharm.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=410040>

73. ArenaPharm. Lorcaserin Phase 3 Clinical Trial in Patients with Type 2 Diabetes Shows Statistically Significant Weight Loss. (2010). at <http://invest.arenapharm.com/releasedetail.cfm?releaseid=528113>
74. OrexigenPharm. Orexigen(R) Therapeutics Phase 2b Trial for Empatic(TM) Meets Primary Efficacy Endpoint Demonstrating Significantly Greater Weight Loss Versus Comparators in Obese Patients. (2009). at <http://ir.orexigen.com/phenix.zhtml?c=207034&p=irol-newsArticle&ID=1336796&highlight>