



ABORDAGEM FARMACOLÓGICA DO SOBREPESO E DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

DIOGO MACEDO DE SOUZA
EVILLYN ASSIS DE JESUS

Orientadora: Prof^ª Dra. Cledja Soares de
Amorim Castro

Co-orientadora: Dra. Renata Antunes
Estaiano de Rezende

SÃO PAULO
2024

DIOGO MACEDO DE SOUZA
EVILLYN ASSIS DE JESUS

ABORDAGEM FARMACOLÓGICA DO SOBREPESO E DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Universidade São Judas Tadeu, sendo componente dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dra. Cledja Soares de Amorim Castro

Co-orientadora: Prof^a Dra Renata Antunes Estaiano de Rezende

SÃO PAULO, JUNHO DE 2024

RESUMO

Objetivo: Compilar a literatura acerca dos três fármacos recomendados pela Diretriz Brasileira de Obesidade (2016) e aprovados no Brasil para o tratamento da obesidade – Liraglutida, Orlistate e Sibutramina, com o intuito de reunir dados atualizados, bem como seus estudos introdutórios até então elucidados pela farmacologia, visando aprofundar, complementar, revisar e discorrer sobre a problemática acerca da implementação do uso destes fármacos em território brasileiro, sob a ótica técnico-científica, relacionando convergências e divergências das evidências publicadas anterior e posteriormente à divulgação da diretriz.

Metodologia: Foi realizada uma revisão de literatura utilizando as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, a autarquia Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão público Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso), Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrepeso e Obesidade em Adultos (PCDT de Obesidade e Sobrepeso em Adultos); Revista Eletrônica de Farmácia (REF). As publicações de estudos compreendem o período de 2002 e 2024, restritos aos idiomas de língua portuguesa, espanhola e inglesa.

Revisão: No total, foram compilados 27 estudos, os quais trouxeram conteúdos introdutórios, individualizados e em comparativos, às particularidades de cada Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) anteriormente citados e suas atualizações.

Considerações finais: O uso de medicamentos para a perda de peso é considerado eficaz para potencializar resultados, entretanto, para que o tratamento ocorra de forma adequada é indispensável a mudança de hábito, o que inclui modulação dietética e prática de exercícios físicos, não deixando de lado também o acompanhamento psicológico. A relação custo-benefício deve ser considerada sob a ótica econômica, dado que nenhum dos medicamentos expostos são disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS), decisão tomada e recomendada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) por conta da relação entre efetividade na perda de peso, custo para sua implementação no SUS, segurança e adesão dos pacientes. Sob a ótica da adesão, tolerância e adaptabilidade do paciente, os fármacos geram eventos adversos significativos, levando à necessidade de avaliação profissional para um protocolo pouco prolongado. Episódios de náuseas e vômitos são recorrentes durante o

período de administração da Liraglutida, além de gerar o desconforto na administração que é injetável. Tratando-se de efetividade a Liraglutida é a mais recomendada dentre os três fármacos estudados, seguido pela Sibutramina e por fim o Orlistate. A implementação destes medicamentos no SUS é altamente custosa frente ao custo-benefício, sendo a Liraglutida a que mais requer investimento, seguida pela Sibutramina e por fim o Orlistate.

Palavras-chave: Obesidade, sobrepeso, perda de peso, tratamento, tratamento farmacológico, Orlistate, Liraglutida, Sibutramina.

1. INTRODUÇÃO

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) publicados em um estudo de 2020 acerca da obesidade e sobrepeso no país, referentes ao ano de 2019 mostram que, no Brasil, cerca de 41 milhões de adultos (18 anos ou mais) enfrentam a obesidade. Além disso, cerca de 96 milhões de pessoas nessa mesma faixa citada, o que representa 60,3% da população, lidam com o excesso de peso, sendo 62,6% das mulheres e 57,5% dos homens.

A obesidade é uma doença multifatorial, sendo um consenso da literatura que sua etiologia advém de aspectos psicossociais, ambiente, cultura e hábitos de vida, o que inclui a educação alimentar e implementação de práticas de exercícios físicos (Wanderley et al., 2010). Seu desenvolvimento se estabelece através do acúmulo exacerbado de uma cadeia composta por uma molécula de glicerol ligada a três ácidos graxos, o triacilglicerol.

Os triglicerídeos mostram-se como uma importante fonte de energia ao serem oxidados; têm característica lipofílica, dispensando a necessidade de água como solvente, além de capacidade duplamente superior, o que diz respeito ao potencial energético quando comparado às proteínas e ao glicogênio (Fonseca-Alaniz et al., 2006). Entretanto, o armazenamento exacerbado e proliferação de adipócitos pode desencadear prejuízos à fisiologia humana, sendo veículo para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus 2 (DM2), Doenças Cardiovasculares (DCV) e até determinados tipos de cânceres. Esses diagnósticos associados e com denominador comum a obesidade e sobrepeso, tem-se a síndrome metabólica (SM), que é depletora e fator de risco para o cardiometabolismo (De Melo, 2019).

O diagnóstico de sobrepeso e obesidade é feito a partir do Índice de Massa Corporal (IMC), medida utilizada de maneira oficial pela Organização Mundial da Saúde. O IMC de 25 a 29,9 kg/m² representa valores para sobrepeso, com risco de doença pouco elevado; 30 kg/m² equiparado a grau I de obesidade, tendo risco de doença elevado e, valores superiores a estes, elencados em dois graus subsequentes, crescem em paralelo ao aumento de risco de doenças. É indispensável destacar que o IMC é calculado pela razão entre o peso do paciente por sua altura elevada ao quadrado, não discernindo entre massa magra e gordurosa, sendo então ideal a utilização de outros cálculos para maior precisão no diagnóstico dos quadros descritos (Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 2016).

O objetivo do estudo é elucidar as características farmacológicas e desfechos da terapêutica, recomendações e potencial eficácia terapêutica, de forma individual e em comparativos, dos três fármacos recomendados para o tratamento farmacológico descrito na Diretriz Brasileira de Obesidade (2016), sendo eles: Liraglutida, Orlistate e Sibutramina; prevalecendo estudos publicados após a divulgação das Diretrizes, não dispensando a literatura anteriormente publicada no tocante a introdução de cada grupo farmacológico e sua administração em humanos.

Tal pesquisa faz-se necessária por considerar a constante crescente da pesquisa clínica e refinamento da terapêutica, visando maior qualidade, eficácia e segurança para o paciente, destacando a defasagem evidente da diretriz, no que diz respeito ao longo tempo sem renovação de publicações.

2. METODOLOGIA

O presente estudo se refere a uma revisão descritiva da literatura para debater questões acerca do sobrepeso e da obesidade. Para tal objetivo foi realizada a busca sobre informações das condições de saúde anteriormente citadas em documentos, associações e diretrizes relacionadas. Conforme a quarta edição das Diretrizes Brasileiras de Obesidade da Abeso (Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Sobrepeso), os fármacos apresentados no presente estudo são descritos como aprovados para o tratamento de obesidade no Brasil, sendo eles Liraglutida 3 mg, Orlistate e Sibutramina. A partir de tal informação, foram feitas pesquisas envolvendo o perfil farmacológico dos medicamentos, estudos sobre

eficácia, adesão à terapêutica e indicação no Sistema Único de Saúde (SUS) para compor os dados apresentados no atual documento.

Para organizar e selecionar os dados necessários foram feitas pesquisas utilizando os termos “tratamento de obesidade”, “tratamento farmacológico de obesidade”, “sibutramina na obesidade”, “orlistate na obesidade”, “liraglutida na obesidade” entre outros. Os dados coletados foram retirados de artigos compreendidos entre os anos de 2002 a 2024.

O fluxo de escolha foi feito a partir de uma seleção abrangente de estudos sobre obesidade e sobrepeso e, a partir de então, foram selecionados os artigos que mais se encaixam no objetivo proposto. As pesquisas foram realizadas através de fontes com validações e evidências científicas em português, espanhol e inglês como *National Library of Medicine* (PubMed), *Electronic Library Online* (SciELO), Google acadêmico, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão público Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso), Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrepeso e Obesidade em Adultos (PCDT de Obesidade e Sobrepeso em Adultos) e Revista Eletrônica de Farmácia (REF).

Os estudos encontrados com as abordagens escolhidas, após refinamento e associação, visando maior precisão na busca, foram selecionados. O critério de exclusão destacou publicações com tratamento repetitivo, data de publicação inferior a 2000, tema fora do pesquisado e/ou não esclarecedor. Ao final foram geradas 27 referências selecionadas para uso na elaboração do presente documento. Tal atividade ocorreu no primeiro semestre de 2024 e apresenta informações atualizadas dentro do período especificado.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Liraglutida

3.1.1. Mecanismo de ação

As incretinas são hormônios naturalmente produzidos pelo organismo, no intestino. As células endócrinas intestinais são responsáveis pela secreção, e seu funcionamento é estimulado pelos nutrientes adquiridos através da alimentação.

Entre suas ações, tem-se em destaque a liberação de insulina e a inibição do glucagon (Chacra, 2006).

Demonstrado na figura 1, o GLP-1 (*Glucagon-like Peptide-1* – Peptídeo tipo 1 semelhante ao Glucagon) é uma incretina, a qual estimula a liberação de insulina e suprime a liberação de glucagon, promovendo retardado do esvaziamento gástrico, diminuição do apetite, metabolização lipídica acentuada, diminuição da absorção pelo intestino, modulação da glicose após ingestão de alimentos, entre outros fatores. Tais condições promovem ao paciente sensação sacietógena perceptível e por um longo período (Weber et al., 2023).

A liraglutida [3H]-liraglutida, apesar de inicialmente ser desenvolvida visando o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 por sua ação agonista do GLP-1, que induz o controle da saciedade, foi considerada para uso farmacoterapêutico em quadros de obesidade (Assis et al., 2021).

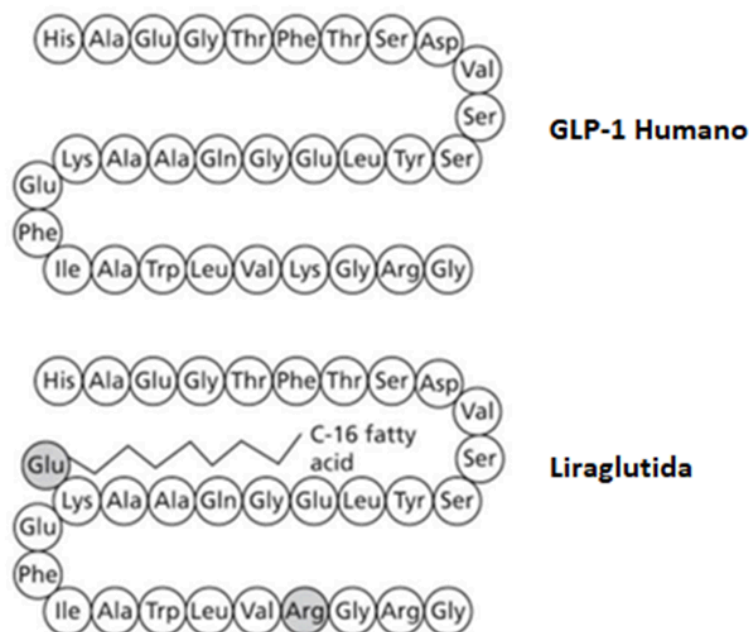


Figura 1 - Comparativo de estruturas, GLP-1 humano e Liraglutida (adaptado de Knudsen, 2010)

3.1.2. Farmacodinâmica

O GLP-1 é um peptídeo secretado pelas células L, as quais são encontradas no íleo e no cólon do sistema gastrointestinal. Sua liberação é estimulada após o consumo oral de alimentos e sua atividade induz a secreção de insulina (responsável por viabilizar a entrada de glicose nas células), diminui a secreção de glucagon (responsável pelo aumento do nível de glicose no sangue; antagônico ao efeito da insulina). Atividades fisiológicas que se dão por conta do seu efeito nas

células β do pâncreas desaceleram o processo de passagem dos alimentos do estômago para o intestino e promove efeito de saciedade (Chacra, 2006).

Através dos estudos clínicos da liraglutida no tratamento de obesidade foi observada a diminuição de massa gordurosa, sem depleção de massa muscular. A maior atividade ocorre na região intra-abdominal em comparação a efetividade sobre a lipodistrofia ginoide (Conitec, 2022).

Sua ação análoga ao GLP-1 exerce notável efeito prolongado no que diz respeito à saciedade, levando o paciente a diminuição de ingestão calórica. A atividade farmacológica estende-se também à ação sob hormônios relacionados ao processo de alimentação, tendo como exemplo a diminuição da secreção de glucagon pós-prandial e estimulação da liberação de insulina (Conitec, 2022).

3.1.3. Farmacocinética

Substância ativa da liraglutida: [3H]-liraglutida.

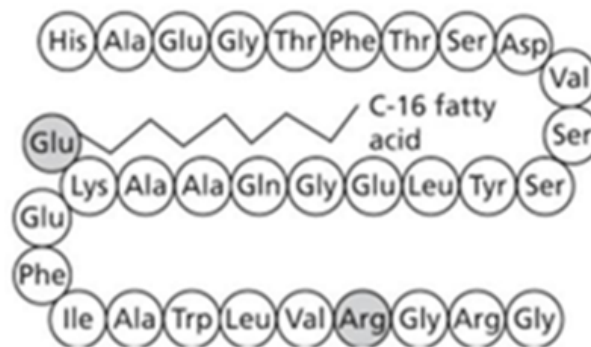


Figura 2 - Estrutura Liraglutida (adaptado de KNUDSEN, 2010).

A administração do medicamento referência, comercialmente intitulado Saxenda®, é subcutânea (Novo Nordisk, 2019). Levando em consideração que, após a aplicação o tempo de meia vida é de aproximadamente 13 horas, a recomendação para seu uso é de uma vez ao dia. Sua biodisponibilidade alcançou níveis máximos de 55% e interação com as proteínas plasmáticas superior a 98%, contribuindo amplamente para a atividade de distribuição do fármaco. Posteriormente, o processo de metabolização, o qual não possui órgão específico como via principal, resulta na excreção agregadas as fezes e urina (Conitec, 2022).

3.1.4. Forma farmacêutica, posologia e estudos

Até então, a liraglutida para tratamento de obesidade é comercializada sob o nome de Saxenda® (Novo Nordisk). Tendo como via de administração a região subcutânea, cada aplicador possui 18 mg de ativo e, somado aos excipientes, totaliza 3 mL de medicamento (6 mg/mL). Cada embalagem contém 3 aplicadores. O dispositivo de aplicação, popularmente conhecido como caneta, conta com a possibilidade de regulação de dose a ser dispensada, variando de 0,6 mg a 3 mg (Novo Nordisk, 2019).

O tratamento com liraglutida para controle da obesidade foi observado através do programa SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence / Saciedade e Adiposidade Clínica - Evidências da Liraglutida*) com 4 estudos clínicos randomizados, os quais tiveram variação de 32 e 56 semanas de duração. Os 5358 voluntários foram orientados a seguir dieta hipocalórica, além de implementarem um cronograma para a prática de exercícios físicos (Novo Nordisk, 2019).

A dose aplicada era diária e teve aumento de concentração a ser administrada ao longo de 4 semanas de uso. Ao final desse período, os ajustes eram feitos por manutenção. Os pacientes voluntários do estudo clínico foram divididos em grupos, sendo que uma parcela recebia o tratamento com liraglutida e a outra recebia placebo (grupo controle). Todos os participantes possuíam IMC ≥ 30 kg/m² - diagnóstico de obesidade - ou IMC ≥ 27 kg/m² e <30 kg/m² - sobrepeso - também incluindo integrantes pré-diabéticos (HbA1c 5,7 a 6,4%), com diabetes mellitus tipo 2 (HbA1c $\geq 6,5\%$), apneia obstrutiva do sono (sendo grave ou moderada), ou outros fatores caracterizados como comorbidades. Ambos os grupos seguiram o protocolo com dieta hipocalórica somados à prática de exercícios físicos nos primeiros 3 meses de estudo (Novo Nordisk, 2019).

A avaliação foi realizada de maneira objetiva, com base nas particularidades de cada grupo controle. Os resultados avaliaram a porcentagem de perda de peso durante o processo utilizando a liraglutida em comparação ao uso do placebo. Entre todos os 4 estudos, os pacientes correspondentes ao uso da liraglutida obtiveram significativa redução de massa corporal em comparação aos que não utilizaram. (Conitec, 2022)

O primeiro estudo apresentou, em 1 ano, perda de peso média de 9,2% dos usuários de liraglutida em comparação a 3,5% dos que utilizaram placebo. Também ocorreu, após intervenção, redução de 80% do risco de desenvolvimento de

diabetes mellitus tipo 2 nos pacientes pré-diabéticos que concluíram o ensaio (Conitec, 2022).

O segundo estudo apresentou perda de peso média de 4,7% a 6% (perdas variáveis seguindo a dose de ativo utilizada – 1,8 mg ou 3 mg) em comparação a média de 2% de perda, obtida pelos pacientes que não utilizaram liraglutida (CONITEC, 2022). O terceiro estudo constatou a redução média de 6,2% do peso dos pacientes tratados com liraglutida, enquanto os usuários do placebo apresentaram perda média de 0,2% no período de 1 ano (Conitec, 2022).

O quarto estudo, por sua vez, focou na frequência dos eventos de apneia do sono durante o período avaliado. Os pacientes usuários de liraglutida apresentaram redução da frequência média destes eventos em comparação aos que não utilizaram (Conitec, 2022). Outrossim, a utilização do fármaco também diminuiu os riscos de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, além de valores de hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes que fizeram o uso do ativo em paralelo aos usuários do grupo placebo (Novo Nordisk, 2019).

3.1.5. Reações adversas

Segundo os estudos de segurança para uso do medicamento Saxenda®, foram divididos com base na quantidade de relatos de incômodos, por parte de seus usuários, cinco categorias para os possíveis efeitos adversos. A partir desses dados da Novo Nordisk (2019) foi possível sintetizar a tabela abaixo (Tabela 1), a qual traz dados sobre os efeitos adversos relatados por usuários de Saxenda®:

Subdivisão de efeitos adversos	
Frequência	Efeitos adversos
Muito Comum (≥ 1/10)	Distúrbios gastrintestinais, constipação, náusea, diarreia
Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Hipoglicemia, boca seca, gastrite, flatulência e dor abdominal superior, astenia, fadiga, tontura, paladar alterado e insônia

Tabela 1 (continua na página seguinte) - Efeitos adversos do Saxenda® (autoria própria a partir de dados da Novo Nordisk, 2019)

Subdivisão de efeitos adversos	
Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Desidratação e mal-estar
Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Anafilaxia e comprometimento renal

Tabela 1 (continuação da página anterior) - Efeitos adversos do Saxenda® (autoria própria a partir de dados da Novo Nordisk, 2019)

3.1.6. Mercado e disponibilidade pelo SUS

Sob efeito comparativo com os fármacos sibutramina e orlistate, a liraglutida apresenta o custo mais elevado no mercado atualmente. O medicamento Saxenda® não está presente no documento PMC (Preço Máximo ao Consumidor, abril de 2024) disponibilizado pelo governo federal para especificar o valor limite o qual os estabelecimentos comerciais podem vender os medicamentos.

Em consulta às principais redes de drogarias atuantes em São Paulo, o valor médio do medicamento Saxenda® varia entre R\$685,96 a R\$973,68 (março de 2024). Em sua dose inicial de 0,6 mg uma vez ao dia, o preço médio por dose aplicada fica em torno de R\$7,62 a R\$10,81, enquanto o preço médio da dose máxima de 3,0 mg uma vez ao dia fica em torno de R\$38,11 a R\$54,09 (valores baseados no preço médio pesquisado e a disponibilidade do medicamento no mercado – cada embalagem com 3 aplicadores de 3 mL e 18 mg de medicação).

Seguindo a recomendação de uso estabelecida pela bula profissional do medicamento Saxenda® (Novo Nordisk), o tratamento deve começar com a dose diária de 0,6mg (mais baixa) aumentando gradativamente após, pelo menos, uma semana de uso. Sendo assim, na segunda semana, o paciente passaria a utilizar 1,2 mg por aplicação e 1,8 mg por aplicação na terceira semana até atingir a dose máxima de 3,0 mg por aplicação na quinta semana.

Tendo em vista tal exemplo, uma embalagem da medicação não seria o suficiente para completar o ciclo de 5 semanas de tratamento com o aumento gradual da dose e, por consequência, também não seria o suficiente para completar

um mês de uso já estando com a dose máxima. Logo, para ambas as situações, o paciente precisaria adquirir, pelo menos, duas embalagens da medicação.

De acordo com os dados descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de sobrepeso e obesidade em adultos de novembro de 2020, atualizado em 2022, do Ministério da Saúde, não há o uso de alternativas farmacológicas no tratamento das condições citadas dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), apenas indicação de prática de exercícios físicos e modificação da alimentação para perda de peso, além do encaminhamento para possíveis intervenções cirúrgicas em casos mais severos. Desta forma, a obtenção do medicamento Saxenda® (Novo Nordisk) por vias públicas de saúde é impraticável atualmente. Porém, segundo o CFF - Conselho Federal de Farmácia, entre o segundo semestre de 2023 e o primeiro semestre de 2024 a empresa Novo Nordisk, detentora dos medicamentos Saxenda® e Victoza® (ambos possuem a liraglutida como princípio ativo, contudo os objetivos terapêuticos e as posologias são diferentes), não terá mais o direito de exclusividade sobre as formulações de ambas as marcas por conta do fim do período de proteção das patentes, fazendo com que seja possível o desenvolvimento de genéricos, por exemplo, e por consequência, o preço dos produtos tende a reduzir.

3.2. Orlistate

3.2.1. Mecanismo de Ação

A lipstatina é uma substância obtida através do fungo *Streptomyces toxytricini* (Barros, 2006). Sua atividade inibe as lipases pancreáticas, enzimas digestivas responsáveis pela transformação das moléculas lipídicas em formas absorvíveis pelo intestino. O Orlistate é um análogo da lipstatina, ao se ligar nas lipases pancreáticas, o fármaco exerce sua atividade irreversível e impede a absorção de gordura (Nigro et al., 2021).

3.2.2. Farmacocinética

O orlistate é um medicamento de uso oral, sua ação acontece primordialmente no trato gastrointestinal e, por consequência, sua absorção sistêmica é irrisória (Mancini et al., 2002) além de apresentar concentração plasmática menor do que 5 ng/mL do fármaco inalterado após o período de 8 horas

de administração com uma dose de 360 mg (Brainfarma, 2015). Por conta do perfil de absorção, a distribuição também é caracterizada como mínima (Prati, 2017).

O processo de metabolização do fármaco acontece, principalmente, nas paredes intestinais, sendo pré-sistêmico. Os principais metabólitos gerados são chamados de M1 e M3 e possuem atividade semelhante ao do fármaco, mas com até 2500 vezes menos intensidade, não sendo capazes de gerar efeito terapêutico (Brainfarma, 2015).

As fezes são a principal via de eliminação do fármaco, sendo responsáveis por excretar 97% da quantidade ingerida e, desse total, 83% é caracterizado como inalterado. A eliminação absoluta ocorre entre 3 e 5 dias após a administração (Prati, 2017).

3.2.3. Farmacodinâmica

A ação do Orlistate ocorre no intestino e no estômago, nas lipases gástricas e pancreáticas. As lipases são enzimas digestivas responsáveis por catalisar reações químicas (hidrólise) necessárias para o processo de absorção dos lipídios. O fármaco se liga ao sítio ativo das lipases através de ligações covalentes e assim impede a ação das enzimas, as quais não convertem a gordura na forma absorvível pelo organismo. Sua ação reflete em até 30% da redução da absorção dos lipídios, os quais acabam excretados (Prati, 2017).

A menor incidência na absorção de gordura pelo organismo por conta do uso do Orlistate gera déficit calórico no paciente usuário, situação responsável pela perda de peso (Mancini et al., 2002).

3.2.4. Estudos e eficácia terapêutica

Nos últimos anos, a pesquisa sobre tratamentos para obesidade tem se intensificado no mundo todo, refletindo a crescente preocupação com a saúde pública.

Arzola-Paniagua et al., 2016, conduziu um ensaio clínico controlado, duplo-cego e de caráter unicêntrico envolvendo 161 participantes com idades entre 20 e 60 anos (dos quais 84 concluíram o estudo) organizados em 4 grupos e com duração de 6 meses. Os pacientes tinham IMC >30 e $\leq 39,90$ kg/m², não possuíam comorbidades e foram orientados a começar o estudo com uma dieta com redução na quantidade de gorduras (consumo correspondente a 25 a 35% da quantidade total de calorias na dieta) e redução calórica geral (500 calorias a menos em relação à necessidade). Cada grupo do estudo possuía um perfil de tratamento, sendo eles Orlistate 120 mg

três vezes ao dia, Resveratrol 100 mg três vezes ao dia, Orlistate 120 mg + Resveratrol 100 mg três vezes ao dia e placebo três vezes ao dia com administração em momentos próximos às refeições (Arzola-Paniagua et al., 2016).

Derosa et al., 2012, ensaio clínico controlado duplo cego multicêntrico com duração de 12 meses, feito com participantes 254 participantes (234 concluintes) com idade igual ou acima de 18 anos, IMC > 30 kg/m² e diabetes mellitus tipo 2 fora dos parâmetros de controle ou com valor de hemoglobina glicada igual ou superior a 8%, porém sem complicações oriundas da diabetes, disfunção renal relacionada ao coração ou outras comorbidades. Os participantes receberam Orlistate 120 mg ou placebo três vezes ao dia de maneira randomizada, todos receberam orientação para seguir dieta com apenas 30% das calorias serem obtidas a partir da ingestão de gorduras, reduzirem 600 calorias da quantidade consumida diariamente e fazerem exercícios físicos para, ao final, verificar a perda de peso, o controle da glicemia e marcadores associados dos pacientes usuários de Orlistate dos usuários do placebo (Derosa et al., 2012).

Golay et al., 2005, condução de um ensaio clínico controlado, duplo cego e de caráter multicêntrico, com duração de 24 semanas e envolvendo 98 participantes (dos quais 71 concluíram o ensaio) com idades de 18 a 65 anos. O padrão de seleção do IMC foi ≥ 30 kg/m² sem apresentação de demais comorbidades, com diagnóstico de obesidade e transtorno de compulsão alimentar e não incluídos em tratamentos psiquiátricos. As duas primeiras semanas seguiram de maneira similar ao primeiro estudo citado, redução de 600 calorias na quantidade necessária diariamente e a alimentação tendo apenas 30% calorias oriundas do consumo de gordura para, ao final, avaliar o perfil de perda de peso utilizando três vezes ao dia cápsulas de 120 mg de Orlistate ou placebo (Golay et al., 2005).

Jain et al., 2011, ensaio clínico controlado randomizado paralelo cego, com 80 participantes divididos igualmente em dois grupos, idades de 18 a 60 anos tendo IMC ≥ 30 kg/m², sem comorbidades e outras condições passíveis de interferir nos resultados (gravidez, lactação, diarreia crônica). O primeiro grupo utilizou, antes das refeições, Orlistate em cápsulas de 120 mg três vezes ao dia, enquanto o segundo grupo seguiu o mesmo cronograma, mas com cápsulas de placebo. As bases de comparação dos pacientes entre os grupos eram semelhantes e o objetivo era visualizar a efetividade do uso do fármaco em contrapartida ao não uso nas

mesmas condições, além de verificar a mudança nos valores de circunferência da cintura, IMC, colesterol total e suas frações (Jain et al., 2011).

Trujillo et al., 2010, ensaio clínico controlado unicêntrico randomizado duplo-cego com duração de três meses, com 240 participantes (200 concluíram o estudo) de 18 a 60 anos, com IMC ≥ 25 a $\leq 34,9$ kg/m², hemograma normal, glicemia em jejum dentro dos valores 60 a 110 mg/dL, triglicérides com resultados menores do que 500 mg/dL e colesterol abaixo de 300 mg/mL. Foram divididos em dois grupos, sendo um com 121 participantes (95 concluintes), o qual os integrantes receberam placebo e outro com 119 participantes (105 concluintes), o qual os integrantes receberam 60 mg de Orlistate três vezes ao dia. Os pacientes foram orientados a reduzir o consumo de calorias e gordura, limitando a ingestão da última em até 30% do volume máximo diário, além de exercerem a prática exercícios físicos para, ao final, comparar os resultados dos pacientes usuários de Orlistate dos usuários de placebo (Trujillo et al., 2010).

No estudo de Arzola-Paniagua (2016), constaram, após as 24 semanas, perda de peso média de 4,86 kg no grupo do orlistate, enquanto o grupo placebo perdeu, em média, 2,46 kg e as análises protocolares apresentaram resultados de perda de peso 6,02 kg no grupo do orlistate e 3,50 kg no grupo do placebo, em média. Sobre os números do IMC e valores de circunferência abdominal foram observados para os pacientes do grupo Orlistate, as médias de diminuição de 1,91 kg/m² e 3,10 cm respectivamente, em comparativo, as médias de diminuição do grupo placebo foram de 0,92 kg/m² e 2,07 cm respectivamente. Sobre a segurança, o relato de eventos adversos foram 8 dentro da categoria não graves, dentre eles um de esteatorreia (grupo orlistate) e dois de diarreia (grupo placebo) e um de constipação (grupo placebo). As diferenças apresentadas são significativas, favorecendo o fármaco (Arzola-Paniagua et al., 2016).

No estudo Derosa e colaboradores (2012), teve como resultados diferença média de peso de 94,5 a 85,1 kg no grupo orlistate, além da diminuição do Índice de Massa Corporal com variação de 32,5 para 32,6 kg/m² e a diminuição da circunferência abdominal com variação média de 102 a 95,3 cm. Em contrapartida, os valores médios de diferença de peso foram de 91,7 a 89,1 kg no grupo placebo, junto com a variação média no Índice de Massa Corporal de 32,5 para 32,6 kg/m² e variação média na circunferência abdominal de 101,0 a 99,0 cm. Todos os resultados apresentados pelo grupo placebo foram considerados variações não

significativas, favorecendo os valores do grupo orlistate. Sobre a segurança, os eventos relatados foram todos caracterizados como gastrointestinais e tiveram frequência maior dentro dos usuários do fármaco, contudo, a diferença entre a apresentação de eventos adversos nos grupos não teve valores estatisticamente significativos (Derosa et al., 2012).

No estudo Golay (2005), os resultados de perda de peso foram registrados como médias de mínimo quadrado (MMQ) da perda de massa, os resultados foram de diminuição de 7,4% e 2,3% para os grupos do fármaco e do placebo respectivamente. Em relação aos valores de circunferência abdominal, o grupo orlistate apresentou média de diminuição de 103,7 para 96,5 cm, enquanto o grupo placebo apresentou média de diminuição de 107,0 para 101,0 cm. Sobre segurança, o estudo aborda apenas 4 desistências por conta dos eventos adversos, todas no grupo placebo (Golay et al., 2012).

No estudo Jain (2011), a variação média de peso foi de 94,26 até 89,01 kg para os usuários do fármaco, enquanto no grupo placebo, os valores de variação média foram de 94,54 até 92,04 kg. Sobre o Índice de Massa Corporal, a variação média dos pacientes usuários do orlistate foi de 34,01 até 32,10 kg/m², enquanto a variação média dos pacientes usuários do placebo foi de 34,21 até 33,57 kg/m². Sobre os valores de circunferência abdominal, os resultados no grupo orlistate foram de 96,06 para 91,22 cm, enquanto no grupo placebo os resultados foram de 96,26 para 94,26 cm. Todos os resultados apresentados pelo grupo placebo foram considerados variações não significativas, favorecendo os valores do grupo orlistate. Sobre a segurança, os eventos adversos mais relatados foram fezes amolecidas (tendo 28,5% de relatos), fezes oleosas (tendo 25,65% de relatos), dor abdominal (tendo 31,35% de relatos) e urgência fecal (tendo 34,2% de relatos), além disso, as manifestações aconteceram de maneira estatisticamente maior no grupo do fármaco, enquanto outros tipos de relatos (náuseas e vômitos) foram registrados de maneira equivalente tanto no grupo orlistate quanto no grupo placebo (Jain et al., 2011).

No estudo de Trujillo (2010), as perdas de peso foram de 6,94 kg e de 3,48 kg, em média, para grupos usuários do fármaco e do placebo respectivamente. Também foram observados dados referentes à quantidade de participantes que conseguiram perder mais do que 10% do peso corporal, sendo eles 34,29% dos integrantes do grupo do fármaco e 8,42% dos integrantes do grupo placebo. Sobre o

Índice de Massa Corporal, as médias de redução foram 2,53 kg/m² para os participantes que receberam o fármaco, enquanto os demais (placebo) apresentaram 1,31 kg/m² como média de resultado. No que diz respeito a segurança, houve relatos de eventos adversos (esteatorreia, diarreia, meteorismo) de 25,4% dos participantes, tendo incidência maior no grupo do fármaco (Trujillo et al., 2010).

Todos os estudos analisados mostraram resultados positivos para o fármaco em comparação ao uso do placebo nos grupos controle, principalmente quando as variações dos critérios apresentados eram consideradas não significativas. Em relação à segurança, os resultados, de maneira geral, apresentaram maior incidência de relatos nos grupos usuários do orlistate, porém, apesar de tal situação, os eventos adversos registrados são conhecidos e comumente associados ao mecanismo de ação do fármaco (ver item 3.2.5).

3.2.5. Reações adversas

As reações adversas relacionadas ao uso do fármaco estão associadas principalmente ao seu local de ação no organismo, o trato gastrointestinal (Tabela 2). Os estudos realizados para observação de tais efeitos geraram resultados com as seguintes classificações: muito comuns (> 10% dos pacientes relataram ocorrências) e comuns (entre 1% e 10% dos pacientes relataram ocorrências) – tendo base > 2% de frequência e incidência ≥ 1% em relação ao placebo (Brainfarma, 2015).

Subdivisão de efeitos adversos	
Frequência	Efeitos adversos
Muito comuns	Fezes, evacuações e/ou flatulências com perda de gordura; aumento na quantidade de evacuações; dor abdominal; fezes aquosas; cefaleia; hipoglicemia; desconforto
Comuns	Fezes moles; incômodo na região retal/anal; infecções respiratórias; ansiedade; cansaço; infecções urinárias

Tabela 2 – Efeitos adversos do Orlistate (autoria própria a partir de dados da Brainfarma, 2015)

Tais reações são relatadas principalmente no decorrer do primeiro ano de tratamento. Com o passar do tempo ocorre diminuição nos relatos, e até a inexistência de ocorrências (Brainfarma, 2015).

3.2.6. Mercado, posologia e disponibilidade pelo SUS

Orlistate é um fármaco encontrado na forma farmacêutica de cápsula de 120 mg de fármaco e seu preço é altamente variável. Em pesquisa nas principais redes de drogarias de São Paulo, é possível observar a diferença de preço, principalmente por ser disponibilizado para venda em embalagens com quantidades distintas de cápsulas. Ademais, a possibilidade de conseguir o produto em farmácias magistrais também corrobora para a alternância de valor.

Levando em consideração apenas as farmácias não magistrais, o preço do orlistate varia, em média, entre R\$55,19 (embalagem contendo 30 cápsulas) e R\$353,98 (embalagem contendo 84 cápsulas) – valores em abril de 2024. O tratamento convencional (ingestão de 1 cápsula antes de cada uma das 3 principais refeições diárias) faria com que o preço médio por dose, levando em consideração a embalagem com 30 cápsulas, fosse de aproximadamente R\$1,84, equivalente a 10 dias de tratamento. O protocolo farmacológico, nas mesmas condições anteriores, porém com a embalagem de 84 cápsulas, geraria o valor aproximado de R\$4,22 por dose e teria duração de 28 dias. Tais condições trazem um panorama aproximado dos valores destinados ao uso do fármaco.

Em consulta ao documento PMC (Preço Máximo ao Consumidor; abril de 2024), não há menção ao fármaco orlistate. Além disso, segundo o PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) de sobrepeso e obesidade em adultos de 2020, atualizado em 2022, também não há descrição sobre tratamento farmacológico nas condições de saúde mencionadas, sendo assim, não há disponibilidade pelo SUS, visto que, segundo o protocolo, tanto orlistate quanto a sibutramina não apresentam resultados significativos favoráveis para a inclusão no orçamento do SUS, principalmente em comparação aos relatos de eventos adversos.

3.3. Sibutramina

Presente no protocolo farmacoterapêutico das Diretrizes Brasileiras de Obesidade (2016), a sibutramina não é disponibilizada através do Sistema Único de Saúde (SUS) (Conitec, 2020). Trata-se de um fármaco controlado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sendo caracterizado como substância psicotrópica anorexígena, integrante da lista B2 da Portaria/SVS Nº 344, de 12 de maio de 1998, sendo sua dispensação realizada unicamente mediante notificação

de receita B e acompanhada por receita (Ministério da Saúde, 1999). A princípio foi desenvolvida objetivando os efeitos antidepressivos, porém seus efeitos sacietógenos e calorigênicos redirecionaram o ativo para a terapêutica do excesso de peso (Conitec, 2020).

3.3.1. Farmacologia e terapêutica

A sibutramina é uma substância química sintetizada a partir de uma mistura racêmica de enantiômeros do cloridrato de N-(1-(4-cloro-fenil-ciclobutil)-3-metilbutil)-N,N dimetilamina (UFPR, 2010) – conforme ilustrado na figura 3; pertence à classe dos inibidores da recaptação de noradrenalina (NOR) e serotonina (5-HT), sendo um antagonista nos receptores pré-sinápticos de NOR e 5-HT nos centros da alimentação e saciedade do hipotálamo. Por este mecanismo, sua ação resulta na diminuição do apetite através da potencialização dos efeitos anorexígenos, modulados por estes neurotransmissores a nível de Sistema Nervoso Central (Silva et al., 2020) que, somados a educação alimentar e prática de exercícios físicos, potencializa o gasto calórico.

O princípio ativo é o cloridrato de sibutramina monoidratado, sendo fonte de estudo o medicamento de nome comercial de referência Biomag®, fabricado pela empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Sua dose inicial para gerenciamento de peso de pacientes com IMC maior ou igual a 30 kg/m² é de uma cápsula de 10 mg/dia, sendo necessário o acompanhamento por profissional da área desde o início pois, se o paciente não reduzir ao menos 2 kg no primeiro mês do processo, o aumento de 50% da dose inicial (passando a ser administrado 15 mg/dia) ou a descontinuação do tratamento utilizando o fármaco devem ser considerados. Não há recomendação para uso de doses superiores a 15 mg/dia e, tendo em vista tal concentração, o uso deve ser descontinuado caso não seja atingida a perda de 2 kg nas primeiras quatro semanas de administração do fármaco (Conitec, 2020).

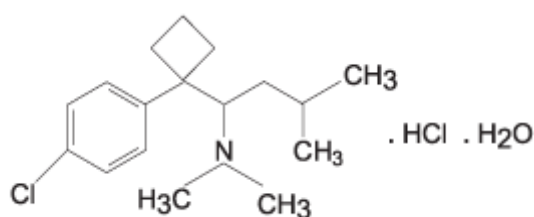


Figura 3 - estrutura química da sibutramina (UFPR, 2010)

3.3.2. Advertências e efeitos adversos

Comorbidades relacionadas ao excesso de peso devem ser acompanhadas por profissional habilitado, sendo que a avaliação da frequência cardíaca é um dos principais focos, tanto pelo efeito secundário do medicamento (aumento da frequência cardíaca) quanto para as doenças relacionadas, como hipertensão pulmonar e glaucoma. A presença de hipertensão arterial não controlada ou controlada inadequadamente (medição > 145/90 mmHg) caracteriza contraindicação para o emprego da substância (Conitec, 2020).

A sibutramina aumenta substancialmente a frequência cardíaca, devendo ser verificada a cada duas semanas nos primeiros três meses de tratamento, entre quatro e seis meses a aferição deve ser feita uma vez por mês. São parâmetros indicativos para interrupção do uso do fármaco medições com aumento \geq a 10 batimentos por minuto (BPM) em repouso ou pressão arterial sistólica/diastólica \geq 10 mmHg, por duas vezes consecutivas (Conitec, 2020).

Caso a pressão arterial supere os valores de 145/90 mmHg, realizando duas aferições consecutivas, em pacientes com hipertensão controlada o tratamento deve ser interrompido. A síndrome da apneia do sono deve ser avaliada por profissional pois está intimamente ligada a modulação da frequência cardíaca (Conitec, 2020).

Além de relacionado com o aumento da frequência cardíaca, o uso de sibutramina está ligado a casos de depressão, psicoses, disfunções renais e hepáticas, somadas aos relatos de efeitos adversos (tabela 3). Os dados extraídos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (2020) são divididos em reações muito comuns ($\geq 1/10$) e comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Subdivisão de efeitos adversos	
Frequência	Exemplos
Muito Comum	Insônia, boca seca, constipação
Comum	Náuseas, sudorese, taquicardia, hipertensão, palpitações,, vasodilatação, parestesia, piora da hemorroida, cefaleia, alterações no paladar e ansiedade

Tabela 3 - Efeitos adversos da sibutramina (autoria própria a partir de dados da Conitec, 2020)

As reações clinicamente relevantes, observadas na farmacovigilância Pós-Comercialização (Estudos de Fase IV) são descritas na tabela 4, conforme a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (2020).

Efeitos adversos relatados na fase IV	
Sangue	Trombocitopenia
Região dos olhos	Turvação
Sistema nervoso	Alteração transitória de memória recente e convulsões
Sistema Imunológico	Hipersensibilidade alérgica – Erupções cutâneas e urticária angioedema e anafilaxia
Transtornos psiquiátricos	Psicose, pensamento suicida, suicídio e mania
Sistema Gastrointestinal	Diarreia e vômito
Pele e tecido cutâneo	Alopecia, urticária e erupção cutânea
Sistema renal	Nefrite intersticial aguda e retenção urinária
Sistema reprodutor	Ejaculação anormal, distúrbios no ciclo menstrual, impotência e metrorragia
Alterações em exames laboratoriais	Aumento das enzimas hepáticas (reversível)

Tabela 4 - Efeitos adversos relatados na fase IV (autoria própria a partir de dados da Conitec, 2020)

3.3.3. Eficácia terapêutica para perda de peso

Em 2019, a Associação Brasileira para Estudo de Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) publicou um estudo que reuniu dados sobre o uso de sibutramina em pacientes sem fatores de risco cardiovascular. A metanálise do documento traz comparativos com diversos fármacos.

O resultado analítico de Suplicy et al. (2014) é o mais recente até então e realizou um estudo prospectivo, de caráter randomizado e controlado por grupo

placebo. Os fármacos comparados foram dietilpropiona, femproporex, mazindol, fluoxetina e sibutramina (15 mg). Todos são voltados para o tratamento da obesidade, entretanto apenas os dados da sibutramina serão apresentados a título de foco direcionado.

Foram administrados diariamente, de maneira aleatória, os fármacos mencionados em 174 mulheres participantes na pré-menopausa e com obesidade, durante 52 semanas (1 ano). A sibutramina estava presente no grupo de medicamentos que, comparado com o grupo placebo, perdeu significativamente mais peso ($-9,5 \pm 5,9$ kg; $P < 0,001$), apresentou um dos maiores efeitos colaterais, sendo prevalentemente a constipação intestinal ($P < 0,01$), entretanto o risco-benefício do medicamento foi satisfatório, considerando a alta perda de peso quando comparado com o placebo. Mesmo sendo evidenciada a discreta elevação na pressão arterial, sua diminuição ocorre indireta e sistematicamente, considerando a redução substancial de massa corpórea. Por esta mesma razão, destaca-se a notável melhora no perfil metabólico, juntamente com a redução da massa do ventrículo esquerdo, a qual é um importante marcador de doença cardiovascular pré-clínica e preditor de resultados adversos.

A metanálise presente no artigo da Abeso (2019) pesquisa a segurança e eficácia para o uso da sibutramina e, para uma efetiva conclusão, os estudos compilados foram avaliados, sendo assim, classificados como de moderada e baixa qualidade. Houve alta heterogeneidade de resultados, e a média para a perda de peso foi de $-5,27$ kg (IC95% = $-6,46 - -4,08$ kg) e $-5,19$ kg (IC95% = $-6,00 - -4,38$ kg) para doses de 10 e 15 mg, respectivamente, administradas diariamente, demonstrando mínimos efeitos ao variar a concentração do ativo. Em todos os estudos a perda de peso com o uso do medicamento foi consideravelmente maior quando comparada com o grupo placebo, o qual teve resultado médio de perda de peso de $5,24$ kg (IC95% = $-5,93$ a $-4,55$ kg).

Com base nos resultados dos estudos, a Conitec desaconselha o uso de sibutramina para o tratamento da obesidade, devido à observação de perda de peso insignificante, além do perfil de eventos adversos associados com risco moderado a grave (PCDT, 2020).

3.3.4. Mercado e disponibilidade pelo SUS

Com base no conteúdo que consta no relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) de 2020, é considerável a implementação da sibutramina no SUS, no que diz respeito à aceitabilidade dos pacientes, mesmo com os elevados casos de eventos adversos, por não haver a disponibilização, pelo Sistema Único de Saúde, de nenhum outro medicamento para o tratamento da obesidade. Ademais, avaliando de maneira técnica o impacto orçamentário é elevado, passível de grandes variações por conta das restrições de uso e a duplicidade de doses recomendadas (10 e 15 mg/dia), e quando avaliado em paralelo a baixa eficácia na perda de peso e o elevado perfil de eventos adversos, a conclusão é de que o custo exorbitante não é justificável para o baixo retorno em termos de efetividade ao tratamento.

4. DISCUSSÃO

Com o passar dos anos a obesidade apresenta dados de diagnóstico cada vez maiores, sendo considerada uma epidemia de escala global, origem multifatorial, e indicador de sobrecarga de sistemas de saúde (Bahia, L. 2012). Entre 2000 e 2018 o aumento de casos de obesidade registrados alcançaram a média de 11% no mundo (Ferreira, A. P DE S., 2021). No Brasil este quadro mostra-se alarmante. Em 2017, 12,3% de todas as mortes devem-se ao IMC elevado. A avaliação, no mesmo período, a partir do indicador DALY (Disability Adjusted Life Years – Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) corresponde a 8,4% devido a prevalência de doenças não transmissíveis (Felisbino-Mendes, 2020).

A literatura tem como parâmetro bem estabelecido que, a alimentação não saudável somada ao sedentarismo compõem os principais fatores de risco para obesidade (Ferreira, A. P DE S., 2021). O valor substancialmente elevado de massa gordurosa, sobrepondo-se ou não, com a Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensão arterial, além de outras patologias, compõem as denominadas doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs).

A partir do alto grau de sobrepeso tem-se a relação diretamente proporcional com o desenvolvimento das demais DCNTs. Sabrina Carla Kunen (2016) consolida tal assertiva indicando que, a redução de cerca de dois quilos, no intervalo de tempo de até dois meses, traz resultados positivos para a saúde. O déficit de 5 a 7% do peso inicial promove a melhora da resistência insulínica, modulação glicêmica e lipídica. Complementa afirmando que a redução média de 1% do peso corpóreo reflete na depleção de 1 mmHg de pressão sistólica e 2 mmHg da diastólica, a qual atinge um platô estável com ou sem uso de anti-hipertensivos.

Tendo esse cenário de escala mundial, a intervenção farmacológica de análogos do GLP-1, como a Liraglutida, o inibidor irreversível das lipases gastrintestinais (Orlistate) e o redutor de apetite (Sibutramina), que atua via inibição da recaptção de noradrenalina e serotonina, são as alternativas apresentadas no presente estudo, o qual visam reduzir e modular a elevada taxa de massa gordurosa, para pacientes com IMC a partir de 25 kg/m².

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de medicamentos para a perda de peso é considerado eficaz para potencializar resultados, entretanto, para que o tratamento ocorra de forma adequada é indispensável a mudança de hábito, o que inclui mudança de hábitos alimentares com acompanhamento nutricional e prática de exercícios físicos, não deixando de lado também o acompanhamento farmacêutico, médico e psicológico.

Um protocolo farmacoterapêutico, de maneira geral, deve ser constituído prioritariamente por uma equipe multidisciplinar da área da saúde, visando sempre o melhor resultado para o paciente. Diante deste cenário, o papel do farmacêutico mostra-se fundamental, dado que seu conhecimento é intimamente ligado ao fármaco. Desde a pesquisa e desenvolvimento de um fármaco que busca atingir determinado efeito, sua produção, orientação sobre como utilizá-lo, até o acompanhamento do paciente o profissional farmacêutico atua ativamente, sendo assim, indispensável tal vínculo da tríplice: fármaco, paciente e farmacêutico.

A relação custo-benefício do protocolo para tratamento da obesidade e sobrepeso deve ser considerada sob a ótica econômica, dado que nenhum dos medicamentos expostos são disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS) até o momento de publicação deste presente trabalho, decisão tomada e recomendada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) por conta da relação entre efetividade na perda de peso, custo para sua implementação no SUS, segurança e adesão dos pacientes. Sob a ótica da adesão, tolerância e adaptabilidade do paciente aos fármacos, há eventos adversos significativos, levando à necessidade de avaliação profissional para um protocolo pouco prolongado. Episódios de náuseas e vômitos são recorrentes durante o período de administração da Liraglutida, por exemplo, além de gerar o desconforto na administração, a qual é injetável.

Tratando-se de efetividade, a Liraglutida é a mais recomendada dentre os três fármacos estudados, seguido pela Sibutramina e por fim o Orlistate. A implementação destes medicamentos no SUS é altamente custosa frente ao custo-benefício, sendo a Liraglutida a que mais requer investimento, seguida pela Sibutramina e por fim o Orlistate.

6. REFERÊNCIAS

Abeso. *O que é obesidade*. Associação Brasileiro para Estudo de Obesidade e Síndrome Metabólica. Disponível em <abeso.org.br/conceitos/obesidade-e-sobrepeso/> Acesso em abril de 2024.

Alaniz, Miriam H. Fonseca-; Takada, Julie; Vale, Maria Isabel C. Alonso-; Lima, Fabio Bessa. *O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo*. Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. Revisão. Arq Bras Endocrinol Metab. Vol 50, nº 2. Páginas 216 a 229. Abril de 2006. Acesso em abril de 2024.

Assis, Layandra Vitória de; Moraes, Amanda Caroline da Silva; Meireles, Isadora Schwartz; Costa, Ludmilla Ferreira da; Guerra, Maria Luíza Alves; Novaes, Maria Vitória Guerini; Gomes, Thaís Cunha Aguiar; Modenesi, Virgínia; Dias, Yves Henrique Faria; Rêgo, Rachel Cardoso Lopes. *Obesidade: diagnóstico e tratamento farmacológico com Liraglutida, integrado a terapia comportamental e mudanças no estilo de vida*. Revista Eletrônica Acervo Saúde. ISSN 2178-2091. Vol.13(5). DOI: <https://doi.org/10.25248/REAS.e6830.2021>.

Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Sobrepeso (ABESO). (2020, February 26). Obesidade e sobrepeso. ABESO. Retrieved January 10, 2022,

Associação Brasileira para Estudo da Obesidade. (2016). Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 7 – 186. <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>

Arzola-Paniagua MA, García-Salgado López ER, Calvo-Vargas CG, Guevara-Cruz M. *Eficácia de uma combinação orlistat-resveratrol para perda de peso em indivíduos com obesidade: um ensaio clínico randomizado*. 2016 julho;24(7):1454-63. DOI: 10.1002/oby.21523. PubMed. 25 de maio de 2016. PMID: 27221771.

Bahia, L., Coutinho, ESF, Barufaldi, LA *et al.* Os custos das doenças relacionadas ao sobrepeso e à obesidade no sistema público de saúde brasileiro: estudo transversal. *BMC Saúde Pública* 12 , 440 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-440>

Barros, Luane Taísa da Costa. *Efeitos do Orlistat na proliferação celular da mucosa colônica e na formação de focos de criptas aberrantes induzidos por Dimetilhidrazina em ratos*. 2006. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006. doi:10.11606/D.17.2006.tde-19012007-145650. Acesso em: 02 de abril de 2024.

Bula profissional de saúde. Saxenda®. Novo Nordisk. CCDS v 7.0, v.2. 2019. Disponível em <https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/Profissionais_da_Saude/Bulas-profissionais-de-saude/Saxenda_Bula_Profissional.pdf>

Bula profissional de saúde. Orlistate. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. 2016. Disponível em <http://200.199.142.163:8002/FOTOS_TRATADAS_SITE_14-03-2016/bulas/31121.pdf>

Bula profissional de saúde. Orlistate. Prati-Donaduzzi. 2017. Disponível em <<https://www.farmacianacional.com.br/custom/content/themes/Shared/Bula/559978.pdf>>

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Secretaria Executiva. *Preços máximos de medicamentos por princípio ativo*. PMC. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Abril de 2024. Acesso em Abril de 2024.

Chacra, Antonio R. *Efeito Fisiológico das Incretinas*. Artigo de revisão. *Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine*. Volume 6 (7B). Julho de 2006. Páginas 613 a 617.

Comunicação CFF. *Victoza e Saxenda terão suas patentes expiradas neste primeiro semestre*. Notícias Gerais. Conselho Federal de Farmácia. Março de 2024. Disponível em <

<https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/22/03/2024/victoza-e-saxenda-terao-suas-patentes-expiradas-neste-primeiro-semester#top>>

Derosa, G; Cícero, AFG; Ângelo, AD; Fogari, E; Maffioli, P. *Effects of 1-year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes - Efeitos do tratamento de 1 ano com Orlistat comparado ao placebo nos parâmetros de resistência à insulina em pacientes com diabetes tipo 2*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. Volume 37. Páginas 187 a 195. Abril de 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2011.01280.x. Acesso em abril de 2024.

Dossiê da empresa liraglutida. Documento principal. CONITEC. Evidências científicas, estudo de avaliação econômica e análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Liraglutida 3mg (Saxenda®) para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular no Sistema Único de Saúde (SUS). Outubro de 2022. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2023/20230511_dossie_da_empresa_liraglutida_3mg.pdf>

Felisbino-Mendes MS, Cousin E, Malta DC, Machado ÍE, Ribeiro ALP, Duncan BB, Schmidt MI, Silva DAS, Glenn S, Afshin A, Velasquez-Melendez G. The burden of non-communicable diseases attributable to high BMI in Brazil, 1990-2017: findings from the Global Burden of Disease Study. Popul Health Metr. 2020 Sep 30;18(Suppl 1):18. doi: 10.1186/s12963-020-00219-y. PMID: 32993699; PMCID: PMC7525961.

FERREIRA, A. P DE S. et al.. Increasing trends in obesity prevalence from 2013 to 2019 and associated factors in Brazil. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 24, p. e210009, 2021

Golay, Alain; Jaccard, Anne Laurent-; Habicht, Frank; Gachoud, Jean-Pierre; Chabloz, Mireille; Kammer, Anne; Schutz, Yves. Effect of Orlistat in Obese Patients with Binge Eating Disorder - Efeitos do Orlistate em Pacientes Obesos com Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica. Pharmacology and Therapeutics. OBESITY RESEARCH Vol. 13 No. 10. Outubro de 2005. Páginas 1701 a 1708. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2005.208>. Acesso em abril de 2024.

Jain, Suyog S; Ramanand, Sunita J; Ramanand, Jaiprakash B; Akat, Pramod B; Patwardhan, Milind H; Roshi, Sachin R. Evaluation of efficacy and safety of orlistat in obese patients - Avaliação da eficácia e segurança do Orlistate em pacientes obesos. IJEM - Jornal Indiano de Endocrinologia e Metabolismo. Volume 15. Páginas 99 a 104. Abril a junho de 2011. PubMed. DOI: 10.4103/2230-8210.81938. Acesso em abril de 2024.

Knudsen LB. Liraglutide: the therapeutic promise from animal models. Int J Clin Pract Suppl. 2010 Oct;(167):4-11. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02499.x. PMID: 20887299

Mancini, Marcio C.; Halpern, Alfredo. *Tratamento Farmacológico da Obesidade*. Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP. Arq Bras Endocrinol Metab. Vol 46 nº 5. Páginas 497 a 513. Outubro de 2002. DOI: doi.org/10.1590/S0004-27302002000500003. Acesso em maio de 2024.

MARCON, G. M. .; SANCHES, A. C. C. .; VIRTUOSO, S. . Updates of the drugs of the Brazilian Obesity Guideline: a literature review. Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 4, p. e10211427139, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27139. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27139>. Acesso em: 13 apr. 2024.

Nigro, Ana Helena Lancellotti; Escalera, José Paulo Galarza; Cuch, Pedro Gabriel; Nunes, Pedro Martani Du Pasqueur; Toyama, Victor Ken Toyoda; Carvalho, Rafael Guzella De; Rodrigues, Francisco Sandro Menezes. *Medicamentos utilizados no tratamento da obesidade: revisão da literatura*. International Journal of Health Management Review, v. 7, n. 3, 2021. Acesso em: 02 de abril de 2024.

Sabrina Carla Kunen. Obesidade como fator de risco de doenças crônicas não transmissíveis em uma Unidade Básica de Saúde de Pinhais-PR: estudo transversal e intervenções educativas. UFSC, 2016. https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/12650/1/Sabrina_Carla_Kunen.pdf

Trujillo, Rebeca Camacho; Acosta, Alberto de Lago; Parra, Mario González de la; Tapia, Miguel Gerardo Parada. *Estudio comparativo para evaluar la eficacia y*

seguridad de orlistat vs placebo en pacientes adultos de la Ciudad de México - Estudo comparativo para avaliar a eficácia e segurança do Orlistate vs placebo em pacientes adultos da Cidade do México. Medicina Interna do México. Volume 26, número 5. Páginas 437 a 448. Setembro a outubro de 2010. Acesso em abril de 2024.

Wanderley, E. N.; FERREIRA, V. A. . Obesidade: uma perspectiva plural. Ciência & Saúde Coletiva, v. 15, n. 1, p. 185-194, jan. 2010.

Weber, Thamires Pires; bosco, Isabella Elias; barroso, Letícia Martins; paiva, Júlia Christina Marques de; PASSOS, Xisto Sena; ANTUNES, Maria José Camelo. *Uso de medicamento semaglutida como aliado no tratamento da obesidade*. RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218. V.4, N.2, 2023. Páginas 1 a 9. DOI: <https://doi.org/10.47820/recima-21.v4i2.2731>.