



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE FARMÁCIA

MARIA EDUARDA MONTEIRO DE SOUZA

**FARMACOTERAPIA DA OBESIDADE E OS RISCOS ASSOCIADOS: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

Recife  
2023

MARIA EDUARDA MONTEIRO DE SOUZA

**FARMACOTERAPIA DA OBESIDADE E OS RISCOS ASSOCIADOS: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de TCC2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

**Orientador (a):** Danielle Cristine Almeida Silva de Santana

Recife  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Souza, Maria Eduarda Monteiro de .  
Farmacoterapia da obesidade e os riscos associados: uma revisão integrativa  
/ Maria Eduarda Monteiro de Souza. - Recife, 2023.  
p.64 : il., tab.

Orientador(a): Danielle Cristine Almeida Silva de Santana  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.  
Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Obesidade. 2. Farmacoterapia. 3. Efeitos Colaterais e Reações Adversas  
Relacionados a Medicamentos. I. Santana, Danielle Cristine Almeida Silva de.  
(Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**



Aprovada em: 02/10/2023

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Danielle Cristine Almeida Silva de Santana  
(Presidente e Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profa. Dra. Francisca Sueli Monte Moreira  
(Examinadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Fernando José Malagueno de Santana  
(Examinador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Pamina Rafaela Silva  
(Suplente)  
Universidade Federal de Pernambuco

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser o meu amigo em todas horas, me sustentando em todos os momentos, a minha família, especialmente aos meus pais e irmã por todo incentivo, amor e apoio, aos meus amigos, que sonharam junto comigo este sonho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por ter gerado esse sonho no meu coração, ter me sustentado, por ter me dado força e coragem, mesmo naqueles dias em que pensei que não iria conseguir concluir esta etapa da minha vida.

Aos meus pais, Jane e Joel, por serem presentes na minha vida, minha fonte de inspiração, enchendo-me de cuidados e amor, incentivando-me desde muito nova aos estudos. A minha irmã, Juliana, que acredita sempre em mim e me auxilia a seguir o melhor caminho. Vocês têm o meu coração para sempre.

Aos meus amigos, especialmente a Luiza, Palloma, Adijail, Eduardo, Júlia, vocês foram essenciais nessa jornada, obrigada por me acompanharem durante a graduação fornecendo o melhor suporte possível, vocês são os melhores amigos que eu poderia ter.

Agradeço à minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Danielle Cristine, por ter me acompanhado desde as primeiras cadeiras de nutrição, por ter me acolhido nas monitorias, por todo o conhecimento compartilhado e pela confiança e apoio para o desenvolvimento desse projeto.

## RESUMO

A obesidade é uma enfermidade de alcance global que impõe sérios riscos à saúde. Seus mecanismos desencadeiam notáveis alterações metabólicas e estão associados a uma série de doenças decorrentes do excesso de peso, tornando-se um grave problema de saúde pública. Milhões de indivíduos sofrem as consequências do excesso de peso, que incluem não apenas impactos psicológicos, endócrinos, cardiovasculares e musculoesqueléticos, mas também um aumento significativo na morbidade. O tratamento da obesidade é uma alternativa crucial para lidar com essas mudanças corporais, envolvendo tanto abordagens não farmacológicas quanto farmacológicas. Os medicamentos têm desempenhado um papel importante no processo de emagrecimento, muitas vezes em conjunto com outras estratégias complementares, como a prática de exercícios físicos e a modificação do comportamento alimentar. No entanto, o uso de medicamentos anorexígenos apresenta riscos consideráveis, representando um desafio significativo no manejo da obesidade. Portanto, são necessárias investigações mais profundas para compreender completamente os mecanismos de ação desses medicamentos, bem como avaliar aspectos como eficácia, posologia, efeitos adversos e contraindicações. Nesse contexto, este trabalho se propôs a reunir informações por meio de uma revisão integrativa da literatura, com o intuito de esclarecer os principais aspectos relacionados à utilização de emagrecedores no tratamento farmacológico da obesidade. A princípio foi estabelecida a questão norteadora da pesquisa “Quais os riscos descritos na literatura associados ao uso de medicamentos para o tratamento da obesidade?”, utilizando de critérios de elegibilidade: artigos publicados nos últimos 10 anos (entre 2013 e 2023); idiomas: português ou inglês; estudos clínicos realizados em adultos; excluindo-se trabalhos que não abordassem a terapia medicamentosa da obesidade; trabalhos que não atendessem aos objetivos da revisão; trabalhos com duplicidade; monografias, teses, dissertações e revisões da literatura. A averiguação da literatura foi realizada nas bases de dados *Pubmed* e Biblioteca Virtual em Saúde, no período de julho a agosto de 2023. Foram identificados 639 artigos disponíveis na íntegra, publicados nos últimos dez anos. A seleção dos estudos foi realizada baseada nos critérios de elegibilidade e exclusão estabelecidos, em que treze foram incluídos nesta revisão integrativa. Os artigos selecionados são de seis países diferentes, tornando a análise mais ampla. Foram encontrados diversos tipos de efeitos adversos, dentre eles, os mais relatados são os efeitos gastrointestinais leves a moderados. Pode-se concluir que a farmacoterapia da obesidade é passível de efeitos adversos que podem desencadear efeitos prejudiciais para o organismo, além de que não é considerada como uma solução definitiva para o tratamento da obesidade. Para eficácia do tratamento, faz-se necessário uma reeducação alimentar combinada com a prática regular de exercícios físicos. A terapia farmacológica para tratar a obesidade tem potenciais efeitos adversos relacionados à classe de medicamentos usados, requer ajuste de doses para reduzir esses efeitos, especialmente em grupos diversos de pacientes. O uso inadequado desses medicamentos pode causar efeitos prejudiciais, variando de leves a graves, e pode piorar condições de saúde existentes.

**Palavras-chave:** Obesidade; Farmacoterapia; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

## **ABSTRACT**

Obesity is a globally prevalent disease that poses serious health risks. Its mechanisms trigger significant metabolic changes and are associated with a range of diseases resulting from excess weight, making it a significant public health problem. Millions of individuals suffer the consequences of excess weight, including not only psychological, endocrine, cardiovascular, and musculoskeletal impacts but also a significant increase in morbidity. The treatment of obesity is a crucial approach to addressing these bodily changes, involving both non-pharmacological and pharmacological approaches. Medications have played a significant role in the weight loss process, often in conjunction with complementary strategies such as exercise and dietary behavior modification. However, the use of anorexigenic medications presents considerable risks, representing a significant challenge in managing obesity. Therefore, further investigations are needed to fully understand the mechanisms of action of these drugs, as well as to assess aspects such as efficacy, dosing, adverse effects, and contraindications. In this context, this work aimed to gather information through an integrative literature review to clarify key aspects related to the use of weight loss drugs in the pharmacological treatment of obesity. Initially, the research guiding question was established as "What are the risks described in the literature associated with the use of medications for the treatment of obesity?" Using eligibility criteria: articles published in the last 10 years (between 2013 and 2023); languages: Portuguese or English; clinical studies conducted in adults; excluding works that did not address drug therapy for obesity; works that did not meet the review's objectives; duplicate works; monographs, theses, dissertations, and literature reviews. Literature search was conducted in the Pubmed and Virtual Health Library databases, from July to August 2023. A total of 639 full-text articles published in the last ten years were identified. The selection of studies was based on the established eligibility and exclusion criteria, with thirteen studies included in this integrative review. The selected articles are from six different countries, making the analysis more comprehensive. Various types of adverse effects were found, with the most commonly reported being mild to moderate gastrointestinal effects. It can be concluded that pharmacotherapy for obesity can lead to adverse effects that may have detrimental effects on the body, and it is not considered a definitive solution for obesity treatment. For treatment efficacy, dietary education combined with regular physical exercise is necessary. Pharmacological therapy for obesity has potential adverse effects related to the class of medications used, requiring dose adjustments to reduce these effects, especially in diverse patient groups. Inappropriate use of these medications can lead to harmful effects, ranging from mild to severe, and can worsen existing health conditions.

**Keywords:** Obesity; Pharmacotherapy; Side Effects and Adverse Drug Reactions.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Classificação internacional da obesidade segundo o IMC e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes. 16
- Figura 2 - Fluxograma representativo do procedimento realizado para seleção de artigos para o estudo nas bases de dados 30
- Figura 3 - Resultados da pesquisa nas bases de dados PubMed e BVS 31
- Figura 4 - Locais dos artigos selecionados para a revisão de literatura por ano de publicação dos últimos 10 anos (2013-2023) nas bases de dados *Pubmed* e BVS 34
- Figura 5 - Quantidade de estudos por medicamento incluídos na revisão da literatura para avaliação dos efeitos adversos. 35

## **LISTAS DE QUADROS**

Quadro 1 - Identificação dos artigos incluídos no estudo encontrados no PubMed e BVS 32

Quadro 2 - Dados sobre reações adversas extraídos dos artigos selecionados 35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial de Saúde
DAT	Transportador de Dopamina
DCNTs	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DM2	Diabetes Mellitus 2
EAs	Eventos Adversos
FDA	Food And Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GLP-1	Peptídeo Glucagon símile 1 humano
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IAC	Índice de Adiposidade Corporal
IMC	Índice de Massa Corporal
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
NET	Transportador de Norepinefrina
RCQ	Relação Cintura-Quadril
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAG	Tratamento da Ansiedade Generalizada
TCAP	Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TGI	Trato Gastrointestinal
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
2.1 Objetivo geral	13
2.2 Objetivos específicos	13
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>14</b>
3.1 OBESIDADE	14
3.2 TRATAMENTO DA OBESIDADE	16
3.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	17
3.3.1 Orlistate	18
3.3.2 Sibutramina	18
3.3.3 Liraglutida	19
3.3.4 Semaglutida	20
3.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO OFF-LABEL	20
3.4.1 Metformina	20
3.4.2 Fluoxetina	21
3.4.3 Topiramato	21
3.4.4 Bupropiona	22
3.5 PAPEL DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NA TERAPIA MEDICAMENTOSA	23
3.6 RISCOS ASSOCIADOS AO USO DE EMAGRECEDORES	23
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>26</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>28</b>
5.1 Semaglutida	33
5.2 Topiramato	35
5.3 Bupropiona	37
5.4 Fluoxetina	39
5.5 Orlistate	40
5.6 Sibutramina	41
5.7 Liraglutida e Metformina	43
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma patologia resultante do acúmulo excessivo de gordura corporal, principalmente na região abdominal, em virtude do desequilíbrio entre a ingestão e gasto de calorias. Na maioria dos casos, esse acúmulo é capaz de trazer sérios riscos de saúde ao indivíduo (Brasil, 2022).

Essa doença é considerada um problema de saúde pública no Brasil, gerando custos significativos a esse setor e tornando-se um dos seus maiores desafios. De acordo com o Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Federal de São Paulo, em 2019, o SUS gastou cerca de R\$1,5 bilhão de reais no tratamento da obesidade, abrangendo internações hospitalares, consultas médicas e medicamentos. Esse valor equivale a aproximadamente 22% do total gasto anual direto com doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) no Brasil (Painel Brasileiro da Obesidade 2022; Brasil, 2022).

A obesidade pode levar a outras complicações na saúde do indivíduo, como o aparecimento de doenças crônicas como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes tipo 2 (DM2), cânceres e depressão. Por isso, o tratamento se baseia na redução da morbidade, mortalidade, custo da atenção à saúde e na melhora da qualidade de vida do indivíduo obeso (Paumgarten, 2011).

O tratamento da obesidade é integral, fundamenta-se tanto em abordagens não farmacológicas quanto farmacológicas. As medidas não farmacológicas, são consideradas de primeira linha e se baseiam em terapias comportamentais que visam a mudança de hábitos de vida do indivíduo, tais como reeducação alimentar e prática de exercícios físicos. Essas medidas exigem a participação de uma equipe multidisciplinar, como nutrólogo e educador físico, para auxiliar na redução de peso. Contudo, nos casos em que os pacientes não respondem de forma eficaz ao tratamento de primeira linha isolado, é necessário o uso de medicamentos para obesidade a fim de auxiliar o processo de perda de peso (Costa; Duarte, 2017).

A princípio, faz-se necessária uma avaliação minuciosa e individualizada de cada paciente para definir o tratamento farmacológico e não farmacológico mais adequado, considerando seus hábitos alimentares, parâmetros laboratoriais, condição cardiovascular, psicossocial e metabólicos (Oliveira *et al.*, 2009).

Acerca do tratamento farmacológico, os medicamentos para perda de peso podem ser classificados de acordo com o tipo de mecanismo de ação: 1. drogas que atuam suprimindo o apetite, 2. drogas que bloqueiam a absorção de gordura e 3. drogas que agem como agentes simpaticolíticos, inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina (noradrenalina), como a Sibutramina (Silva; Rosa; Morais, 2011). Em relação aos inibidores da absorção de gordura merece destaque o Orlistate. Esse fármaco atua inibindo a lipase pancreática, que resulta em um considerável déficit energético (Radaelli; Pedroso; Medeiros, 2016).

Alguns medicamentos aprovados para enfrentar o desafio da perda de peso em pacientes obesos têm sido de uso *Off-Label*, ou seja, de modo diferente daquele indicado na bula. Nesse grupo, merecem destaque os fármacos antidepressivos (Fluoxetina e Bupropiona), anticonvulsivantes (Topiramato) e hipoglicemiantes (Semaglutida, Liraglutida e Metformina). Estes últimos, devido à correlação da obesidade com a resistência à insulina, atribuindo-lhes um papel significativo como agentes para o controle de peso e regulação dos níveis de glicose (Castro; Reis; Paixão, 2022; Galdencio; Silva; Dantas, 2022).

Diante das diversas opções medicamentosas, a escolha do medicamento é influenciada pelas condições médicas coexistentes do paciente, suas preferências pessoais, possíveis efeitos colaterais e custos do tratamento. Além disso, o paciente deve apresentar boa tolerância medicamentosa. Portanto, a decisão de iniciar a terapia medicamentosa deve ser individualizada e baseada em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios de todas as opções de tratamento disponíveis (Carvalho *et al.*, 2022).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), é necessário o uso racional de tais medicamentos, e não de maneira indiscriminada, uma vez que podem desencadear efeitos indesejados. Contudo, ainda é preocupante a banalização do uso de medicamentos emagrecedores. Um público crescente que, muitas vezes, não se enquadra no perfil do paciente obeso acabam fazendo o uso de forma incoerente, sem orientação e prescrição médica, sendo sujeitas a uma série de efeitos colaterais indesejados e ao risco de desenvolvimento de dependência medicamentosa (Porto; Padilha; Santos, 2021).

Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho é, a partir de uma revisão integrativa, identificar os fármacos utilizados no tratamento da obesidade, informando sobre terapias convencionais ligadas ao emagrecimento e efeitos adversos e risco ocasionados por estes medicamentos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Identificar, a partir de uma revisão integrativa da literatura, os medicamentos utilizados no tratamento da obesidade, bem como os respectivos efeitos adversos e riscos associados aos usuários destes medicamentos.

### 2.2 Objetivos específicos

- Descrever o que é a obesidade e os fatores de risco;
- Discutir a indicação de medicamentos para emagrecimento e uso *off-label*;
- Identificar as principais farmacoterapias utilizadas, segurança e eficácia;
- Apresentar as consequências do uso desses medicamentos.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 OBESIDADE

A obesidade é uma doença complexa, de caráter multifatorial, sendo o resultado da interação de fatores fisiológicos, genéticos e ambientais. Esse distúrbio metabólico é caracterizado pelo desequilíbrio entre o consumo e o gasto calórico, e é classificado como uma Doença Crônica não Transmissível (DCNT) (Brasil, 2022). Com a crescente urbanização, estilo de vida mais rápido e o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, a obesidade tornou-se um problema de saúde pública mundial, com disseminação crescente, sendo considerada endêmica em vários países (Bellaver *et al.*, 2001; Hruby; Hu, 2014; Wang *et al.*, 2021).

Reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das DCNTs mais graves, a obesidade está intimamente relacionada ao desenvolvimento de outras patologias, como diabetes, dislipidemias, hipertensão, doenças cardiovasculares, distúrbios respiratórios e certos tipos de câncer (Ades; Kerbauy, 2002). De acordo com alguns estudos de simulação aplicados à saúde pública indicam que mais de 1 bilhão de adultos poderão desenvolver obesidade nos próximos cinco anos, o que destaca a complexidade enfrentada no combate ao sobrepeso e à obesidade (Paim; Kovaleski, 2020; Giabbanelli; Tison; Keith, 2021).

De acordo com o levantamento de dados realizado pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) em 2019, o Brasil apresentou um aumento crítico no número de casos de obesidade na população em geral. Esses dados indicam um crescimento alarmante de 72% nos índices de obesidade, além de 19,8% da população ser classificada como obesa e 55,4% em situação de sobrepeso (Vigitel, 2019). Nas últimas duas décadas, as taxas de obesidade aumentaram rapidamente em todo o mundo em desenvolvimento. Pesquisadores estimam que os números chegaram a 641 milhões de adultos obesos em 2014, em comparação com apenas 105 milhões em 1975, demonstrando assim um aumento alarmante (Safaei *et al.*, 2021).

A obesidade é estabelecida a partir do excesso de tecido adiposo, e o índice de massa corporal (IMC) (Figura 1) é utilizado como parâmetro de referência pela OMS, em que a denominação "sobrepeso" é utilizada para se referir a uma faixa de IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>, enquanto "obesidade" é empregado para descrever um

IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, o termo "excesso de peso" abrange indivíduos com um IMC igual ou superior a 25 kg/m<sup>2</sup> (ABESO, 2016, p.16).

Figura 1 - Classificação internacional da obesidade segundo o IMC e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes.

IMC (KG/M <sup>2</sup> )	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE DOENÇA
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
30-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: World Health Organization

Embora o IMC seja uma ferramenta de triagem útil para o diagnóstico da obesidade devido à sua simplicidade, ele apresenta algumas limitações, por não levar em conta a composição específica do corpo, o que pode levar a inexatidão na avaliação do risco metabólico associado a esse distúrbio metabólico (Lan; Fazio; Abdel-Rahman, 2022).

Novas medidas clínicas, como o Percentual de Gordura Corporal, Circunferência da Cintura, Relação Cintura-Quadril (RCQ), Índice de Adiposidade Corporal (IAC), Bioimpedância e Densitometria Óssea, podem proporcionar uma avaliação física mais realista da saúde metabólica do paciente e orientar melhor quanto às intervenções necessárias para o tratamento da obesidade e suas complicações (Souza *et al.*, 2018; Donini *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020; Piqueras *et al.*, 2021).

A Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO) foi estabelecida em 1986 considerando o aumento contínuo e relevante de casos de obesidade ao longo dos anos, sendo esta doença responsável por acarretar inúmeras condições secundárias associadas ao metabolismo. A ABESO tem como finalidade a disseminação de informações científicas a respeito da obesidade, considerando-a como uma patologia que demanda cuidados, prevenção,

diagnóstico e tratamento adequados. Nesse contexto, a associação emitiu e atualizou as Diretrizes Brasileiras de Obesidade em 2016. Essas diretrizes fundamentam os procedimentos nos serviços de saúde e instruem acerca da conduta dos profissionais, apresentando recomendações práticas e flexíveis para atender a individualidade de cada paciente. As diretrizes são fundamentadas em estudos anteriores que visam aprimorar as abordagens médicas no tratamento da obesidade (ABESO, 2020).

A obesidade é um fator de risco crítico para o desenvolvimento de outras doenças, como DM2. O aumento dos ácidos graxos livres e citocinas pró-inflamatórias presentes na obesidade podem interferir diretamente na sinalização da insulina através da ativação de vias de sinalização inflamatórias. (Longo *et al.*, 2019; Sarma; Sockalingam; Dash, 2021).

Esta inflamação ocasionada pela obesidade, considerada de baixa intensidade, ocorre em uma subunidade do tecido adiposo humano, o tecido adiposo branco (TAB), comprovado por duas principais constatações científicas: a) a detecção de níveis elevados de marcadores inflamatórios e citocinas em indivíduos obesos e b) a presença de macrófagos infiltrados no TAB desses indivíduos. Embora não se compreendam completamente todos os mecanismos envolvidos, há indícios de que essa inflamação, seja local ou sistêmica, esteja relacionada, seja como causa ou consequência, a distúrbios como resistência à insulina, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão arterial, desenvolvimento de aterosclerose e, conseqüentemente, à síndrome metabólica. Torna-se, portanto, imperativo prevenir ou controlar a inflamação crônica que é comum na obesidade visceral, com o objetivo de reduzir os efeitos adversos decorrentes do aumento das adipocinas inflamatórias (Leite; Rocha; Brandão-Neto, 2010).

Por outro lado, o desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético é responsável por 98% dos casos de obesidade, ou seja, quando as calorias ingeridas diariamente ultrapassam as calorias gastas, o excesso começa a ser armazenado continuamente no tecido adiposo, evidenciando a influência de hábitos inadequados de alimentação e estilo de vida na condição metabólica, e apenas 2% dos casos estão associados a causas endógenas, como distúrbios neuroendócrinos ou o uso de medicamentos da classe dos antidepressivos tricíclicos ou glicocorticoides,

estresse, tabagismo e alcoolismo são capazes de ativar ou silenciar genes envolvidos no processo de patogênese da obesidade (Ferreira; Gomes, 2009; Kaput, 2004).

### 3.2 TRATAMENTO DA OBESIDADE

O tratamento da obesidade tem como objetivo melhorar a qualidade de vida e a saúde metabólica do indivíduo. Alguns estudos científicos têm revelado resultados positivos no tratamento da obesidade, com reduções ponderais de 5% a 10% da massa corporal, impactando, diretamente, na melhora dos níveis de pressão arterial, controle do diabetes, dislipidemia, apneias e hipopneias do sono. A terapia medicamentosa para obesidade pode ser indicada em casos de pacientes com o IMC maior que 30 kg/m<sup>2</sup> ou IMC menor que 25 kg/m<sup>2</sup> associado a outros fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia, DM2, ou de acordo com os parâmetros de circunferência abdominal para homens e mulheres (Leite *et al.*, 2023). As opções terapêuticas de primeira linha consistem em adotar mudanças nos hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos. Entretanto, para os indivíduos que não responderam às abordagens comportamentais de maneira exclusiva ou pacientes que apresentarem comorbidades secundárias graves associadas à obesidade, o tratamento farmacológico ou até mesmo a cirurgia bariátrica, tornam-se necessários (Oliveira; Almeida, 2012). O uso de medicamentos emagrecedores está indicado, de acordo com a ABESO, quando:

- O tratamento farmacológico não apresentar sucesso;
- O IMC for igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>;
- O IMC for igual ou superior a 25 kg/m<sup>2</sup> desde que haja associação a outros fatores de risco, como a hipertensão arterial, DM2, hiperlipidemia, apneia do sono, osteoartrose, gota, entre outras;
- Para pacientes que apresentem circunferência abdominal maior ou igual a 102 cm (homens) e 88 cm (mulheres).

A criação de um padrão de beleza ideal pelas mídias digitais desenvolveu uma preocupação com a aparência e a estética de maneira patológica, aumentando o número de casos de pessoas que utilizam medicamentos emagrecedores de maneira irracional, sem orientação profissional e sem conhecer os seus riscos à saúde (Torres *et al.*, 2022). De acordo com uma pesquisa conduzida pela Sociedade

Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a ABESO, a porcentagem de pessoas que tentaram emagrecer por conta própria é bastante preocupante, e, conforme relatado na pesquisa, os indivíduos afirmaram fazer uso de medicamentos para emagrecer sem prescrição médica, utilizar chás, adquirir produtos comercializados pela internet e substituir refeições por opções menos calóricas (ABESO, 2022).

### 3.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico para a obesidade deve ser decidido por profissionais de saúde habilitados, levando em consideração uma avaliação clínica cuidadosa e os riscos individuais de cada paciente (Cruz; Santos, 2013). Além disso, é fundamental ressaltar que o uso de medicamentos e a aderência ao tratamento farmacológico deve ser acompanhado por uma série de mudanças de hábitos de vida e o acompanhamento de profissionais de saúde habilitados (Zaros, 2019). Os potenciais riscos vinculados ao uso de um medicamento precisam ser cuidadosamente ponderados em comparação com os riscos decorrentes da manutenção da obesidade. A continuidade do tratamento deve ser assegurada somente quando demonstrar segurança e eficácia para o indivíduo em questão (Faria, 2017).

Os medicamentos utilizados no tratamento da obesidade atuam na inibição do apetite e na diminuição da absorção de gordura no organismo (Fadel; Vilela, 2020). Eles têm sido objeto de controvérsia, em virtude do uso irracional dessas substâncias, que tem se tornado amplamente comum devido ao comércio indiscriminado de emagrecedores. Além disso, a dificuldade de acesso à assistência médica qualificada contribui para o aumento do número de pessoas que recorrem a tratamentos pouco eficazes, visando à praticidade e rapidez na perda de peso, aumentando os índices de automedicação (Santos; Belo, 2017).

O tratamento farmacológico da obesidade pode basear-se também, em muitos casos, em tratamento *off-label*, ou seja, utilizando fármacos indicados para outras aplicações clínicas. Tais medicamentos são utilizados em situações não indicadas pela bula, com posologia diferente e em faixas etárias não testadas ou sem registro no órgão de fiscalização, embora demonstrem efeito terapêutico frente à obesidade. Por mais que não sejam proibidos, o uso desses medicamentos é de

responsabilidade do profissional prescritor, embasado em evidências científicas ainda não regulamentadas, buscando uma abordagem individualizada para atender a necessidade de cada paciente (Silveira, 2019).

A terapia *off-label* torna-se uma opção clínica quando não há opções viáveis de tratamento ou quando os benefícios superam os riscos (Oliveira; Pachú, 2021). Entretanto, antes de iniciar esse tipo de tratamento, é necessário que o profissional busque fontes fidedignas de indícios relevantes que viabilizem a decisão do tratamento, minimizando os possíveis riscos à saúde do paciente (Rodrigues *et al.*, 2018).

Ademais, destaca-se que o uso de medicamentos fora de sua finalidade terapêutica original requer maior cautela, visto que, como não foram desenvolvidas para essa função, podem apresentar riscos e efeitos adversos desconhecidos. Por esse motivo, a prescrição deve sempre ser conduzida e monitorada por um profissional de saúde habilitado. Dentre os diversos fármacos utilizados como *off-label* para o tratamento da obesidade, estão o topiramato, a metformina, a fluoxetina e a bupropiona (Zaros, 2019).

A ANVISA, em outubro de 2011, impediu a produção, bem como a venda e consumo de alguns emagrecedores, como anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, visto que não existem evidências científicas suficientes indicando que tais medicamentos apresentam eficácia frente a obesidade e que seus prejuízos eram maiores que os benefícios. Contudo, a resolução nº133 de 15 de dezembro de 2016 dispõe sobre novas medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de tais medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. A prescrição, dispensação e o aviamento de medicamentos que contenham as substâncias citadas deverão ser realizados por meio da Notificação de Receita B2.

### 3.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

#### 3.3.1 Orlistate

O orlistate é um dos medicamentos aprovados pela Anvisa desde 1999, que atua como inibidor das lipases gástricas e pancreáticas, diminuindo a absorção de gordura no trato gastrointestinal (TGI). Seu mecanismo de ação se dá através da

inativação das enzimas lipases, por meio de uma ligação covalente com a porção serina do sítio ativo, impedindo a hidrólise da gordura dos alimentos ingeridos. Cerca de 30% da gordura deve ser eliminada nas fezes, visto que não é absorvida no TGI. O orlistate é indicado para pacientes com sobrepeso ou obesidade, devendo ser associado a uma dieta hipocalórica, com isso, a redução de peso irá contribuir para a diminuição dos riscos de hipertensão arterial, diabetes e hipercolesterolemia. É um medicamento mais seguro para utilização em vários grupos de pacientes como por exemplo os cardiopatas. Sua eficácia no tratamento da obesidade apresenta bons resultados, isso porque, além de auxiliar na redução de peso, também ajuda a manter o peso corporal (Priyadharshini *et al.*, 2019).

### 3.3.2 Sibutramina

A sibutramina, é o medicamento emagrecedor com registro válido mais antigo no Brasil e foi originalmente desenvolvida como um medicamento serotoninérgico para tratamento da depressão. Através de vários estudos científicos, verificou-se que esse fármaco possui propriedades que podem auxiliar na perda de peso ao aumentar a saciedade, reduzir a fome e prevenir a diminuição do gasto energético que, comumente, acompanha a perda de peso. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da recaptação da norepinefrina e serotonina nos centros hipotalâmicos responsáveis pela alimentação e saciedade, influenciando a ingestão de alimentos e melhorando a sensação de saciedade. A sibutramina passou por uma reavaliação sobre os seus benefícios devido a efeitos como aumento do risco cardiovascular não fatal e risco de dependência nos pacientes tratados com a substância. Contudo, ficou evidente que suas vantagens superam o seu risco, contanto que fosse usada de forma apropriada e prescrita para pacientes específicos. No entanto, o uso da sibutramina como supressor do apetite levou a um consumo generalizado e indiscriminado, resultando em uma maior incidência de eventos adversos. Diante disso, sua comercialização foi suspensa na Europa e, no Brasil, ela se tornou uma medicamento de prescrição controlada, exigindo supervisão médica, associada a mudanças nos hábitos alimentares e atividade física (ANVISA, 2021; Yadav *et al.*, 2022).

### 3.3.3 Liraglutida

A liraglutida é um análogo de GLP-1, que é um hormônio natural liberado no trato gastrointestinal, que desencadeia um aumento na secreção de insulina e a inibição da produção hepática de glicose, que foi desenvolvida inicialmente para o tratamento de DM2. É um princípio ativo encontrado em diversos medicamentos indicados para a DM2 como Victoza e Xultophy, sendo este último contendo liraglutida associada a insulina, todos eles para serem administrados de forma injetável. Outro medicamento é o Saxenda, introduzido de forma *off-label*, que culminou em sua aprovação em 2016 pela Anvisa. Esse fármaco é de um agonista do receptor do Peptídeo Glucagon símile 1 humano (GLP-1), cuja sequência de aminoácidos é idêntica ao GLP-1 endógeno, sendo capaz de ativar o receptor de GLP-1 (GLP-1R), presente em diversas áreas do cérebro envolvidas na regulação do apetite, resultando no aumento da sensação de saciedade e na redução da fome. Além disso, a liraglutida é eficaz na regulação do índice glicêmico, através da estimulação da secreção de insulina e redução da secreção de glucagon. Ademais, esse fármaco é responsável por diminuir a velocidade de esvaziamento gástrico (Reis *et al.*, 2022; ANVISA, 2022).

### 3.3.4 Semaglutida

A Semaglutida pertence à classe de medicamentos denominados análogos do GLP-1. O medicamento é comercializado sob o nome Ozempic e, inicialmente, foi introduzido para o tratamento da DM2 (Wright; Aroda Vr, 2020). Outra versão da semaglutida é o Wegovy que é indicado para pessoas em situações de sobrepeso com comorbidades e obesidade. É importante ressaltar que o medicamento em questão foi lançado como uma alternativa ao Ozempic e recebeu aprovação da Anvisa em janeiro de 2023. No entanto, atualmente, o medicamento Wegovy ainda não está disponível para comercialização no Brasil (Ramos *et al.*, 2023).

A regulação da glicemia e os impactos sobre o apetite são mediados pelos receptores de GLP-1, presentes tanto no pâncreas quanto no cérebro. A Semaglutida se destaca em comparação a outras terapias injetáveis da mesma categoria, evidenciando sua superioridade. Seu mecanismo de ação envolve um atraso no esvaziamento gástrico, resultando em uma redução de peso através da criação de um déficit calórico, além de que promove uma diminuição geral do apetite. Os receptores do GLP-1 também exercem influência nos níveis lipídicos

plasmáticos, contribuindo para a redução da pressão arterial sistólica e redução da inflamação (Gomes; Trevisan, 2021).

### 3.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO *OFF-LABEL*

#### 3.4.1 Metformina

A metformina é um fármaco que pertence à classe das biguanidas, utilizado como droga de primeira linha para o DM2. Sua atividade terapêutica se dá por reduzir a liberação hepática de glicose e promover sua captação tecidos periféricos. Seu mecanismo de ação envolve a ativação da enzima AMPK, essencial na regulação metabólica. Alguns estudos apontam a metformina como fármaco promissor para o tratamento da obesidade mesmo em pacientes não diabéticos. A perda de peso ocasionada por esse fármaco se dá pela redução da produção hepática de glicose, o que mobiliza a utilização de reservas lipídicas, além de modular hormônios relacionados à saciedade (Sctie, 2020; Masarwa *et al.*, 2021).

#### 3.4.2 Fluoxetina

A fluoxetina é um agente serotoninérgico, que pertence à classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), sendo um antidepressivo e ansiolítico, amplamente utilizado na prática clínica para o tratamento da ansiedade generalizada (TAG), bulimia nervosa e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Esse fármaco atua inibindo a recaptação de serotonina, aumentando os níveis do neurotransmissor na fenda sináptica e diminuindo os efeitos físicos e psíquicos ocasionados por essas patologias (ANVISA, 2022).

A diminuição do apetite pela fluoxetina é atribuída a inibição da recaptação de serotonina e o aumento desse neurotransmissor nas sinapses neuronais. A serotonina desempenha um papel fundamental em diversos processos fisiológicos, como percepção da dor, estado de ânimo, regulação da pressão arterial e comportamento alimentar. Acredita-se que a serotonina participe na regulação da saciedade, enquanto também foi observado que ela pode estimular o metabolismo basal e elevar a temperatura corporal basal (Galdencio; Silva; Dantas, 2022).

O uso *off-label* deste fármaco no tratamento da compulsão alimentar resulta da reação adversa de perda de peso. Entretanto, essa perda de peso é mais notável

na fase aguda inicial, de 3 a 6 meses, podendo desencadear em um efeito rebote posterior. Sua eficácia a longo prazo permanece não totalmente compreendida (Gonçalves; Abreu, 2021). Em consequência da inconsistência dos efeitos a longo prazo, a ABESO não indica o uso de fluoxetina para tratamento da obesidade, justamente por apresentar efeito transitório na perda de peso e recuperação do peso perdido meses depois da interrupção farmacológica (Zaros, 2019).

### 3.4.3 Topiramato

O topiramato é um agente antiepilético, podendo ser utilizado para o tratamento de crises de enxaqueca e na terapia adjuvante na Síndrome de Lennox-Gastaut (ANVISA, 2023). O uso desta droga pode estar associado a diminuição de peso, principalmente em pacientes que sofrem de compulsão alimentar, justificando o seu uso *off-label* em pacientes que apresentem ansiedade associada à compulsão alimentar (Zaros, 2019).

O mecanismo de ação do topiramato é multifacetado e envolve diversas vias. Seu mecanismo de ação principal é através do bloqueio dos canais neuronais de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), controlados por voltagem, que atuam na redução da hiperexcitabilidade dos neurônios, auxiliando no controle de crises epiléticas e enxaquecas. Esse fármaco também promove a inibição dos receptores AMPA/cainato e o aumento da atividade dos receptores GABAA. Estudos apontam que a ação do topiramato na obesidade seja pelo aumento do ácido gama-aminobutírico (GABA), que, por sua vez, influencia as concentrações de catecolaminas (noradrenalina e dopamina), com atuação nos núcleos laterais do hipotálamo, resultando na supressão do apetite e, conseqüentemente, na redução da ingestão alimentar (Cataldi *et al.*, 2018).

Esse fármaco é comumente utilizado em associação com a fentermina. A fentermina foi o primeiro agente de combinação aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de longo prazo da obesidade, em 2012. Por outro lado, no Brasil, o uso da fentermina ainda não está regulamentado. A associação destas duas drogas têm o objetivo de prolongar o efeito dos fármacos no organismo, fazendo com que ocorra uma melhora na resposta terapêutica (Tak; Lee, 2021).

#### 3.4.4 Bupropiona

A bupropiona é um inibidor não seletivo do transportador de dopamina (DAT) e do transportador de norepinefrina (NET), aumentando as concentrações desses neurotransmissores na fenda sináptica e, assim, aumentando a captação pelo neurônio pós-sináptico. A bupropiona é indicada para transtornos depressivos e tratamento da dependência à nicotina, visto que esses neurotransmissores atuam no sistema nervoso central, elevando a sensação de bem estar, podendo contribuir na inibição do apetite (ANVISA, 2022).

Este medicamento foi aprovado pelo FDA, sendo indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) em 1985 e, também, aprovado para o tabagismo em 1997. A bupropiona foi associada com a naltrexona, aprovada em 2014 pelo FDA. A naltrexona é um antagonista de opióides, enquanto que a bupropiona possui mecanismo de ação na inibição da recaptção de neurotransmissores, resultando no medicamento Contrave, comercializado para uso no tratamento da obesidade. Entretanto, seu uso no Brasil permanece *off-label* (Patel, 2020).

### 3.5 PAPEL DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NA TERAPIA MEDICAMENTOSA

O farmacêutico exerce papel fundamental na promoção à saúde, especialmente no âmbito da terapia medicamentosa, conforme estabelecido pela resolução nº 596 de 21 de fevereiro de 2014. De acordo com essa regulamentação, o profissional farmacêutico é habilitado e capacitado para realizar a atenção farmacêutica, identificando manifestações clínicas, monitorando a terapia medicamentosa e orientando os pacientes ao longo do processo de promoção, prevenção e cuidado da saúde. No manejo da obesidade e do sobrepeso, esse profissional é responsável pela análise crítica da prescrição médica, dispensação correta dos medicamentos e prestar assistência ao paciente, promovendo a educação em saúde, elucidando dúvidas a respeito da farmacoterapia e estimulando a adoção de hábitos saudáveis (Valladares; Baiense, 2023).

O serviço de atenção farmacêutica promove uma maior adesão à farmacoterapia, isso porque, o farmacêutico realiza uma abordagem acerca do uso racional de medicamentos aos pacientes, levando em consideração às

necessidades de cada paciente (Santos; Belo, 2017). O uso racional de medicamentos envolve aspectos importantes como a escolha apropriada do medicamento com base em evidências científicas sólidas, considerando a eficácia, segurança e custo-benefício. Além disso, envolve uma administração e duração apropriadas, incluindo a frequência, para garantir que o tratamento seja eficaz. Os pacientes devem ser devidamente informados sobre os medicamentos que estão tomando, seus efeitos esperados e possíveis efeitos colaterais. Isso ajuda a promover a adesão ao tratamento e a evitar mal-entendidos (Silva; Nogueira, 2021).

É bastante comum, nos dias atuais, o uso irracional de medicamentos sem nenhum tipo de acompanhamento médico ou prescrição de algum profissional. Esta conduta pode, além de não resolver o problema, trazer diversos malefícios ao indivíduo. Como, por exemplo o uso sem prescrição da Sibutramina; embora seja um medicamento vendido apenas com apresentação da prescrição médica, houve uma alerta, no início de 2010, de aumento nos riscos de doenças cardiovasculares em 16% dos pacientes usuários desse medicamento (Carvalho; Barros; Falqueto, 2013).

A participação ativa do farmacêutico possibilita o uso racional de medicamentos, a prevenção de riscos à saúde como consequência do uso inadequado e a diminuição de efeitos colaterais, a fim de garantir a segurança do paciente, ressaltando que a farmacoterapia é individual e apresentará efeitos diferentes de uma pessoa para outra (Rosa, 2010).

### 3.6 RISCOS ASSOCIADOS AO USO DE EMAGRECEDORES

A farmacoterapia da obesidade é repleta de dilemas relacionados à segurança, eficácia, abuso e efeitos colaterais. Os emagrecedores podem estar relacionados a efeitos adversos relevantes ou graves, ou podem apresentar potencial para dependência e abuso (Radaelli; Pedroso; Medeiros, 2016).

Dentre os medicamentos utilizados para o emagrecimento, as aminas simpaticomiméticas são responsáveis por estimular o coração, aumentar a pressão e acelerar o ritmo cardíaco. Os inibidores de lipase, estão associados a lesões hepáticas raras, em que os pacientes devem ficar alertas para sinais de doença hepática, apresentando sintomas como coceira, icterícia (pele ou olhos amarelados),

dor de estômago, perda de apetite, palidez ou fezes coloridas, urina de cor marrom devido ao excesso de bilirrubina na urina. Já as drogas derivadas de anfetaminas podem estar relacionadas com a constipação, boca seca, inquietação, dores de cabeça, tontura, insônia, efeitos de abstinência, dependência e abuso de drogas (Oliveira *et al.*, 2023).

Ademais, as anfetaminas são contraindicadas em casos de hipertireoidismo, doença vascular aterosclerótica avançada, hipertensão moderada a grave, doença cardiovascular sintomática, estados agitados, histórico de abuso de drogas, glaucoma, durante a gravidez (devido à toxicidade fetal associada), durante a amamentação e dentro de 14 dias após o uso de um inibidor da monoamina oxidase. Além disso, devem ser evitados por pessoas sensíveis às aminas simpáticas (Coulter; Rebello; Greenway, 2018).

Mediante essas condições, o presente estudo foi idealizado a fim de informar sobre terapias convencionais ligadas ao emagrecimento e efeitos adversos e risco ocasionados por estes medicamentos.

## 4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo desenvolvido através de uma revisão integrativa da literatura, que é um estudo com uma extensa abordagem metodológica em relação às revisões, o que permite a integração de estudos experimentais e não experimentais a fim de oferecer entendimento completo do fenômeno em análise. Através de uma revisão integrativa da literatura, são introduzidas definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (Souza; Silva; Carvalho, 2010)

O estudo em questão faz uso de referências públicas, e portanto, exonera-se da obrigação de dispor aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP).

A princípio escolheu-se o tema e foi estabelecida a questão de pesquisa norteadora “Quais os riscos descritos na literatura associados ao uso de medicamentos para o tratamento da obesidade?”.

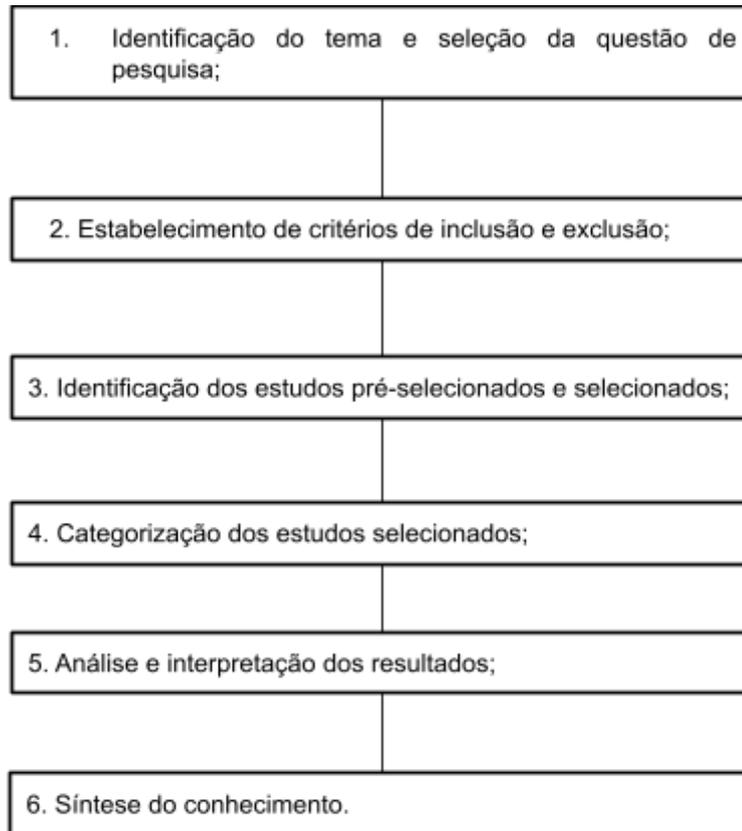
Empregaram-se os termos indexados na base de “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCs), adaptado pela BIREME, a partir da lista disponibilizada do *Medical Subject Heading Terms (Mesh Terms – MeSH)*, desenvolvido pela *U.S. National Library of Medicine*. A busca dos artigos foi realizada com o uso de descritores, palavras-chave e operadores booleanos, procurados nas bases de dados referentes a sites de literatura científica para a pesquisa bibliográfica: *PubMed (serviço da U. S. National Library of Medicine - NLM)* e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), por apresentar uma vasta quantidade de informações e por englobar diversas outras bases de dados, respectivamente.

A averiguação da literatura foi realizada nas bases de dados citadas anteriormente no período de julho a agosto de 2023. Os termos selecionados foram cruzados entre si, utilizando o operador booleano “AND”, para centralizar a pesquisa em publicações com o mesmo objetivo. Na base de dados BVS, utilizaram-se os termos em português e em inglês com os seus sinônimos: “Obesidade OR Obesity AND "Tratamento farmacológico" OR "Drug Therapy" AND "Efeitos Adversos" OR "Adverse Event"; e no PubMed: “Obesity OR “obeses” OR “obese” OR “obesities” OR “obesity's” AND “Drug therapy” OR (“drug” AND “therapy”) AND “Adverse Event” OR “Adversely event’s” AND “Adverses events”.

Os critérios de seleção para inclusão dos artigos foram: artigos publicados nos últimos 10 anos (entre 2013 e 2023); idiomas: português ou inglês; textos completos disponíveis na íntegra e apenas estudos clínicos realizados em adultos. Para os critérios de exclusão: trabalhos que não abordassem a terapia medicamentosa da obesidade; trabalhos não disponíveis na íntegra gratuitamente; monografias, teses, dissertações e revisões da literatura; trabalhos que não atendessem aos objetivos da revisão; trabalhos com duplicidade, sendo escolhida apenas uma versão.

De acordo com a inclusão e exclusão, os trabalhos selecionados para este estudo foram quantificados e inseridos apenas os dados que se referem aos efeitos adversos do uso de medicamentos para obesidade. Os demais trabalhos que se referiam a outros tipos de terapias para obesidade foram descartados por não se enquadrarem no objeto de análise do presente estudo. A partir da coleta de dados, os eventos colaterais foram discutidos baseados nos principais medicamentos utilizados para obesidade. O processo de seleção dos artigos foi descrito na figura 2, em que os estudos foram acessados nas bases de dados, mediante uma posterior coleta de dados em que envolveu uma leitura inicial rápida de todo o material selecionado para determinar sua relevância. Em seguida, houve uma leitura mais aprofundada das partes de interesse das obras selecionadas, e as informações relevantes foram registradas. Além disso, houve análise e interpretação dos resultados, em que foi realizada uma leitura analítica do material selecionado para organizar e resumir as informações, com o objetivo de responder às perguntas da pesquisa. E por fim, síntese e discussão dos resultados, permitindo a análise e interpretação dos resultados obtidos.

Figura 2 - Fluxograma representativo do procedimento realizado para seleção de artigos para o estudo nas bases de dados.

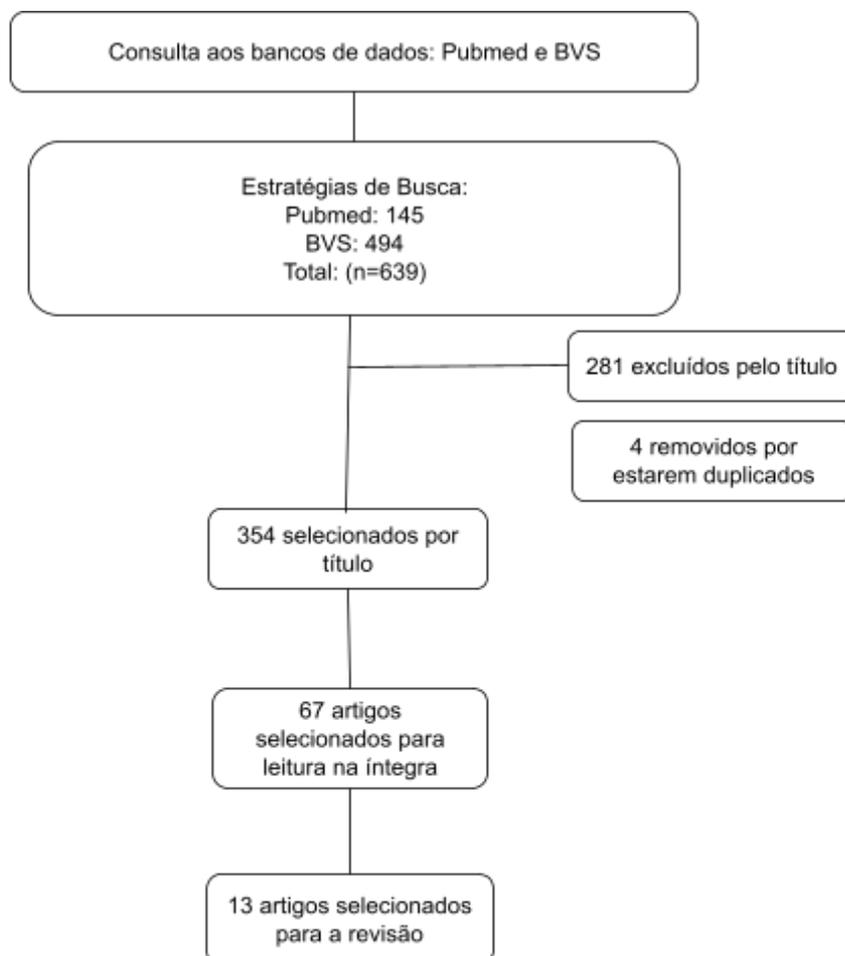


Fonte: A autora (2023)

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na utilização de estratégias de buscas nas bases de dados, foram encontrados no total 639 artigos, sendo 145 achados no PubMed e 494 na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A escolha dos artigos cumpriu a sequência metodológica proposta, e os resultados obtidos podem ser visualizados na figura 3, em que 626 artigos foram excluídos por não obedecerem aos critérios de elegibilidade apresentados pela pesquisa.

Figura 3 - Resultados da pesquisa nas bases de dados PubMed e BVS



Fonte: A autora (2023)

Os treze estudos selecionados foram conduzidos em diversos países, incluindo o Japão, Estados Unidos, Sri Lanka, Polônia, Rússia e Canadá, descritos na figura 4. Essa ampla diversidade geográfica nos permite examinar e discutir a problemática em um contexto internacional, possibilitando a identificação de eventuais diferenças significativas nos efeitos adversos relatados pelos pacientes. A maior parte dos estudos foi realizada nos Estados Unidos, tal fato se explica provavelmente pelo alto índice de obesidade no país e também pela presença de uma agência reguladora de medicamentos que possui um processo de aprovação de medicamentos rigoroso e bem definido, a FDA. Não foram encontrados artigos realizados no Brasil, o que traz um cenário preocupante a respeito da eficácia e segurança dos medicamentos na população brasileira. As informações sobre os países de origem, tipos de estudo e outras características dos treze artigos selecionados para esta revisão estão apresentadas no quadro 1.

Quadro 1 - Identificação dos artigos incluídos no estudo encontrados no PubMed e BVS

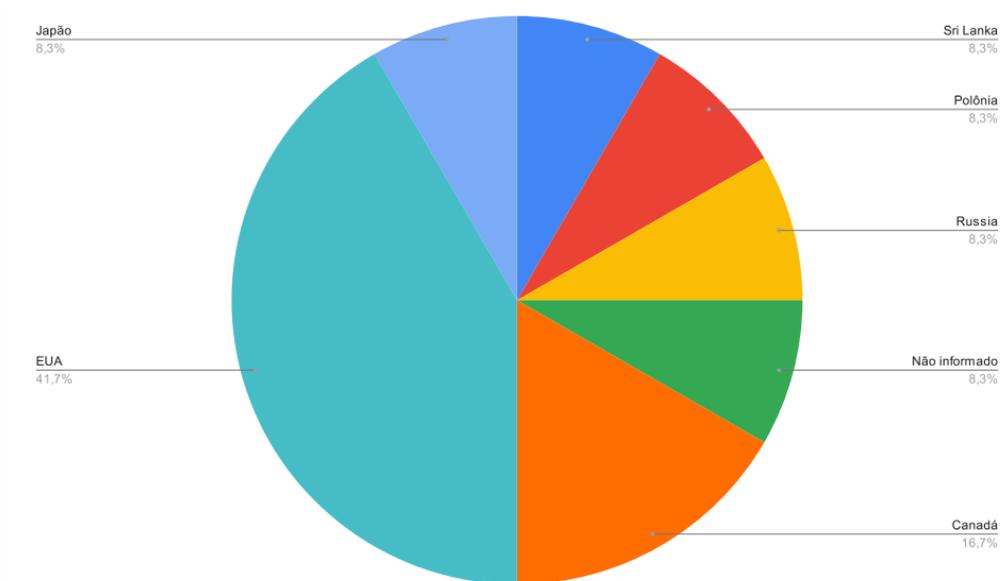
<b>Autores/Ano de publicação</b>	<b>Título</b>	<b>Periódico</b>	<b>Local do estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>
Al-Tahami <i>et al.</i> , (2017)	Metabolic and Inflammatory Changes with Orlistat and Sibutramine Treatment in Obese Malaysian Subjects	Journal Of Nippon Medical School, v. 84, n. 3, p. 125-132, 2017.	Kota Bharu, Malásia	Ensaio Clínico Randomizado Controlado
Chandradasa <i>et al.</i> , (2022)	Randomized, placebo-controlled trial on topiramate add-on therapy for weight reduction and symptomatology in overweight/obese persons with schizophrenia	Asian Journal Of Psychiatry, v. 68, p. 102963, fev. 2022	Sri Lanka	Ensaio Clínico Randomizado
Chojnacki <i>et al.</i> , (2015)	Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women	Journal of Physiology and Pharmacology, v. 66, n.5, p. 665-671, 2015.	Lodz, Polônia	Ensaio Clínico Randomizado Controlado
Dedov <i>et al.</i> , (2018)	Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine	Obesity Facts, v. 11, n. 4, p. 335-343, 2018.	Moscov, Russia	Ensaio de triagem clínica

	Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial			
Garvey <i>et al.</i> , (2014)	Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release	Diabetes Care, [S.L.], v. 37, n. 12, p. 3309-3316, 2014.	Não informado	Ensaio Clínico Randomizado Controlado
Garvey <i>et al.</i> , (2022)	Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial	Nature Medicine, v. 28, n. 10, p. 2083-2091, out. 2022.	Toronto, Canadá	Ensaio clínico randomizado Controlado
Grilo <i>et al.</i> , (2021)	Naltrexone + Bupropion Combination for the Treatment of Binge-eating Disorder with Obesity: A Randomized, Controlled Pilot Study	Clinical Therapeutics, v. 43, n. 1, p. 112-122, 2021.	New Haven, Connecticut	Ensaio Clínico Randomizado Controlado
Halseth <i>et al.</i> , (2016)	Method-of-Use Study of Naltrexone Sustained Release (SR)/Bupropion SR on Body Weight in Individuals with Obesity	Obesity, v. 25, n. 2, p. 338-345, 2016.	Califórnia, EUA	Ensaio clínico randomizado controlado
Hong <i>et al.</i> , (2016)	Naltrexone/Bupropio n extended release-induced weight loss is independent of nausea in subjects without diabetes.	Clinical Obesity, v. 6, n. 5, p. 305-312, ago. 2016.	Califórnia, EUA	Estudo Clínico
Kuhadiya <i>et al.</i> , (2016)	Addition of Liraglutide to Insulin in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of 12 Weeks	Diabetes Care, v. 39, n. 6, p. 1027-1035, 2016.	Nova York, EUA	Ensaio Clínico Randomizado Controlado
Pi-Sunyer <i>et al.</i> , (2015)	A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management	New England Journal Of Medicine, v. 373, n. 1, p. 11-22, 2 jul. 2015.	Massachusetts, EUA	Estudo Clínico Randomizado Controlado

Tanaka <i>et al.</i> , (2015)	Efficacy and safety of liraglutide monotherapy compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes	Endocrine Journal, v. 62, n. 5, p. 399-409, 2015.	Japão	Ensaio aberto randomizado (coorte)
Wharton <i>et al.</i> , (2022)	Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss	Diabetes, Obesity And Metabolism, v. 24, n. 1, p. 94-105, 2021.	Canadá	Ensaio Clínico Randomizado Controlado

Fonte: A autora (2023)

Figura 4 - Locais dos artigos seleccionados para a revisão de literatura por ano de publicação dos últimos 10 anos (2013-2023) nas bases de dados *Pubmed* e *BVS*.

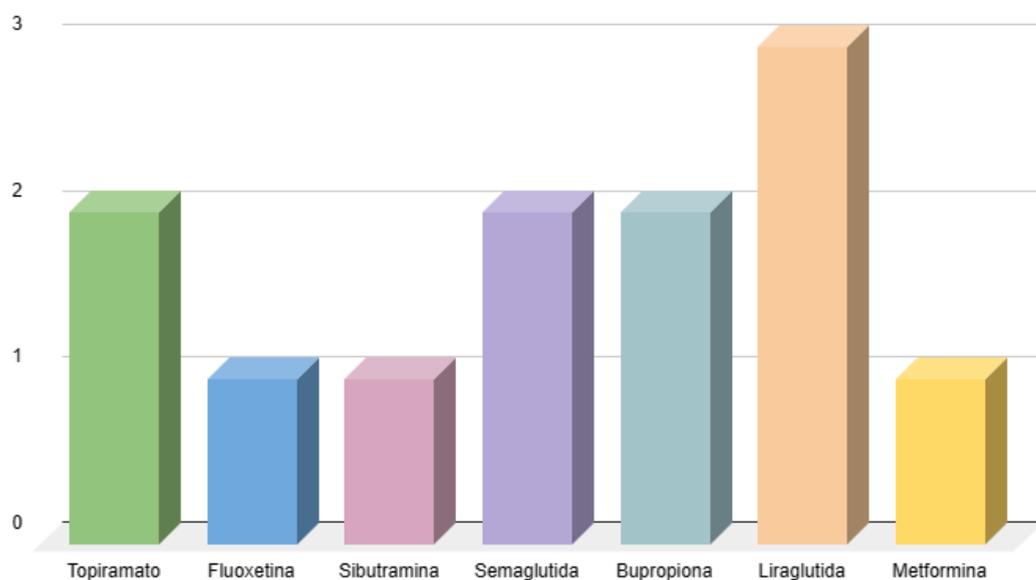


Fonte: A autora (2023)

Dos estudos seleccionados, foram extraídas para esse trabalho as informações referentes aos efeitos adversos dos medicamentos para obesidade, bem como a idade dos pacientes, medicamentos e doses utilizadas, descritos no

quadro 2. No que diz respeito à quantidade de estudos que abordaram os efeitos adversos dos medicamentos incluídos na revisão da literatura, eles foram descritos na figura 5, sendo a Liraglutida o medicamento mais abordado pelos estudos devido a sua crescente popularidade, uma vez que vem sendo muito procurada por trazer uma perda de peso extremamente rápida.

Figura 5 - Quantidade de estudos por medicamento incluídos na revisão da literatura para avaliação dos efeitos adversos.



Fonte: A autora (2023)

Quadro 2 - Dados sobre reações adversas extraídos dos artigos selecionados

<b>Autores/Ano de publicação</b>	<b>Idade dos pacientes</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Doses utilizadas</b>	<b>Reações adversas observadas</b>
Al-Tahami <i>et al.</i> , (2017)	18 e 65 anos	Orlistate	120 mg	Manchas oleosas, flatulência com secreção, urgência fecal, fezes oleosas e aumento da defecação
Chandradasa <i>et al.</i> , (2022)	Média de 41 anos	Topiramato	100 mg/dia	Náusea, vômito, sedação, tontura, incontinência urinária, perda de apetite, dor de cabeça, visão embaçada

Chojnacki <i>et al.</i> , (2015)	54 e 65 anos	Fluoxetina	20 mg	Boca seca, supressão do apetite
Dedov <i>et al.</i> , (2018)	25 a 54 anos	Sibutramina	10 ou 15 mg	Boca seca, Cefaleia, Insônia, Aumento da PA, Alteração de humor, Taquicardia
Garvey <i>et al.</i> , (2014)	18 e 70 anos de idade	Fentermina/Topiramato	Fentermina 15 mg + Topiramato 92 mg	Parestesia, prisão de ventre, insônia, boca seca, infecções do trato respiratório superior, náusea, infecção do trato urinário, vertigem, dor de cabeça, gripe, sinusite, disgeusia, hipocalcemia, dor nas costas, visão turva, nasofaringite, ansiedade, bronquite, depressão, doença do refluxo gastroesofágico, hipoglicemia.
Garvey <i>et al.</i> , (2022)	Média de 41 anos	Semaglutida	2,4 mg	Náuseas, diarreia, vômitos, constipação, nasofaringite, dor abdominal superior, dor abdominal, dispepsia, flatulência, gastroenterite, gripe, infecção do trato respiratório superior, diminuição do apetite, eructação, dor de cabeça, dor nas costas, distúrbios relacionados a vesícula biliar, distúrbios hepatobiliares, colelitíase, distúrbios hepáticos, distúrbios cardiovasculares, reações alérgicas, reações no local da injeção, hipoglicemia, distúrbios psiquiátricos.
Grilo <i>et al.</i> , (2021)	18 a 65 anos	Naltrexona + Bupropiona	Naltrexona 50 mg + Bupropiona 300 mg	Náuseas, constipação, dor de cabeça, vômitos, tontura, insônia, boca seca, diarreia.
Halseth <i>et al.</i> , (2016)	18 e 60 anos	Naltrexona + Bupropiona	Naltrexona de liberação sustentada 32 mg + Bupropiona 360 mg	Náusea, ansiedade, dor de cabeça, tontura e insônia
Kuhadiya <i>et al.</i> , (2016)	18 a 75 anos de idade	Liraglutida	0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg	Eventos gastrointestinais leves: diarreia, náuseas, vômitos. Supressão do apetite.

Pi-Sunyer <i>et al.</i> , (2015)	33 e 57 anos	Liraglutida	0,6 mg a 3,0 mg ou placebo	Náusea, Diarréia, constipação, vômitos, dispepsia, dor abdominal, dor abdominal superior, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, gripe, dor de cabeça, tontura, diminuição do apetite, dor nas costas, artralgia, fadiga, hematoma no local da injeção. Eventos adversos graves: colelitíase, colecistite aguda, osteoartrite, protusão do disco intervertebral, pancreatite aguda, colecistite, câncer de mama, dor nas costas, leiomioma uterino, celulite, doença do refluxo gastroesofágico, bronquite, prolapso da bexiga, dor no peito.
Tanaka <i>et al.</i> , (2015)	20 a 75 anos	Metformina ou Liraglutida	Metformina 500 a 2.250 mg/ dia; Liraglutida 0,3 a 0,9 mg/ dia	Dor abdominal, refluxo, indigestão, diarréia e constipação.
Wharton <i>et al.</i> , (2022)	>18 anos	Semaglutida	2,4 mg	Náuseas, diarreia, vômitos e obstipação

Fonte: A autora (2023)

De acordo com os estudos, os ensaios eram realizados de maneira controlada, em que os pacientes eram randomizados e monitorados durante o tratamento. Em alguns deles, os pacientes eram incentivados a adotarem mudanças comportamentais para auxiliar no processo da perda de peso. Os indivíduos selecionados apresentavam obesidade associada ou não a comorbidades. Foram excluídos dos estudos, os pacientes que apresentavam determinadas condições clínicas de acordo com a contraindicação apresentada pelos medicamentos utilizados.

### 5.1 Semaglutida

O estudo foi realizado por Wharton *et al.* (2022) a fim de avaliar os efeitos adversos gastrointestinais do uso da semaglutida em indivíduos com sobrepeso/obesidade e a sua contribuição para a perda de peso. Os pacientes selecionados apresentavam IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, sendo submetidos a doses iniciais de

0,25 mg passando gradualmente para 2,4 mg de semaglutida ou placebo, de acordo com a tolerância dos pacientes durante 68 semanas de estudo. No total, 2.117 participantes foram randomizados para semaglutida 2,4 mg e 1.262 para placebo nos ensaios STEP 1-3. No PASSO 4, 803 participantes foram randomizados para receber semaglutida 2,4 mg (n = 535) ou placebo (n = 268).

O estudo conduzido por Wharton *et al.* (2022) demonstrou que os eventos adversos gastrointestinais mais relatados foram náusea, diarreia, vômito e constipação e a prevalência foi elevada ao longo do período de tratamento de 68 semanas em relação ao placebo. A prevalência desses sintomas atingiu o pico por volta da semana 20 e diminuiu depois disso, com maior declínio para as náuseas. Os efeitos levaram a 12,5% dos participantes reduzirem a dose ou interrupção do tratamento, em que a maioria das descontinuações ocorreram durante o período de aumento da dose nos grupos. A perda de peso foi analisada quanto a possível influência dos efeitos adversos gastrointestinais, em que a presença desses eventos foi mais prevalente durante ou logo após o aumento da dose, diminuindo em prevalência a partir de então. A perda de peso com semaglutida 2,4 mg variou de 9,6% a 17,1% em participantes sem efeitos adversos e de 11,4% a 17,7% naqueles com efeitos adversos. Contudo, os efeitos substanciais de redução de peso da semaglutida 2,4 mg pareceram ser em grande parte independentes dos EAs gastrointestinais, tanto para qualquer tipo de EAs gastrointestinais quanto especificamente para náuseas, diarreia e/ou vômitos.

Os distúrbios gastrointestinais são efeitos colaterais bem conhecidos dos análogos do GLP-1, levando ao questionamento se as perdas de peso são resultados desses efeitos colaterais. Porém o efeito da semaglutida está relacionado com o aumento da saciedade, regulação do apetite, mediada por efeitos diretos e indiretos no sistema nervoso central, particularmente no hipotálamo e no rombencéfalo. Contudo, maiores incidências de EAs gastrointestinais possivelmente ocorrem com doses mais altas de GLP-1 e o aumento gradual e ajuste da dose podem auxiliar na diminuição dos efeitos (Blundell *et al.*, 2017).

As modificações na taxa de fluxo gastrointestinal diminuída podem ser responsáveis pela obstipação e/ou diarreia, embora as evidências sejam poucas. O sintoma de náusea induzida por GLP-1 pode estar relacionado principalmente aos efeitos centrais; estudos em modelos animais sugerem que as respostas de náusea

associadas à administração periférica de GLP-1 envolvem a ativação de receptores de GLP-1 no sistema nervoso central (Kanoski et al., 2012).

Garvey et al. (2022), relatam a presença de outros efeitos colaterais apresentados pelos por 152 pacientes tratados com 2,4 mg de semaglutida e 152 no grupo placebo durante 104 semanas. Os efeitos colaterais foram notificados em 96,1% do grupo da semaglutida e 89,5% no grupo placebo. Os efeitos relatados, além de distúrbios gastrointestinais foram: nasofaringite, dor abdominal superior, dor abdominal, dispepsia, flatulência, gastroenterite, gripe, infecção do trato respiratório superior, diminuição do apetite, eructação, dor de cabeça, dor nas costas, distúrbios relacionados a vesícula biliar, distúrbios hepatobiliares, colelitíase, distúrbios hepáticos, distúrbios cardiovasculares, reações alérgicas, reações no local da injeção, hipoglicemia, distúrbios psiquiátricos. Eventos adversos graves foram relatados por 7,9% dos 152 participantes do grupo semaglutida e 11,8% dos 152 participantes do grupo placebo. A perda de peso  $\geq 5\%$ , foi alcançada por mais de 75% dos participantes no grupo da semaglutida na semana 104.

Os eventos adversos mais relatados são distúrbios gastrointestinais como náuseas, diarreia, vômitos, constipação que ocorreram em mais participantes tratados com semaglutida do que com placebo. A maioria dos eventos adversos gastrointestinais foram leves a moderados e transitórios, e tais eventos levaram à descontinuação permanente do tratamento ou redução da dose por parte dos participantes. Isso ressalta a importância de monitorar e gerenciar esses sintomas para garantir a continuidade do tratamento (Wharton et al. 2022; Garvey et al., 2022).

De acordo com Sabbá et al., (2022), os efeitos colaterais estão associados com a dosagem do medicamento, que no caso da Semaglutida, a aplicação semanal com resultados positivos na perda de peso deve ser maior, garantindo assim sucesso até a seguinte dosagem, logo, maiores dosagens são responsáveis por maiores efeitos colaterais. Ademais, apresenta outros efeitos, entre eles, dor de cabeça, nasofaringite (febre, congestão nasal, tosse e eventualmente sintomas gastrointestinais, como vômitos e/ou diarreia), e aumento níveis de lipase foram relatados em pacientes tratados com semaglutida.

Os estudos também observaram que a presença de eventos adversos gastrointestinais não pareceu estar diretamente relacionada à perda de peso

significativa alcançada com a semaglutida. Isso sugere que os efeitos substanciais de redução de peso com semaglutida podem ser em grande parte independentes desses eventos gastrointestinais. Portanto, a perda de peso não é meramente um resultado desses efeitos colaterais, mas pode estar relacionada a outros mecanismos de ação da semaglutida.

Em resumo, o uso da semaglutida para o tratamento da obesidade é associado a eventos adversos gastrointestinais e outros efeitos colaterais. No entanto, a perda de peso substancial alcançada com a semaglutida e sua eficácia em pacientes com sobrepeso/obesidade são pontos positivos a serem considerados. A avaliação do equilíbrio entre benefícios e riscos deve ser feita caso a caso, levando em conta a tolerância individual aos efeitos colaterais e a necessidade de perda de peso. Além disso, é importante que os pacientes sejam monitorados de perto durante o tratamento para gerenciar eventuais efeitos adversos.

## 5.2 Topiramato

O estudo realizado por Chandradasa *et al.* (2022), verificou a eficácia da terapia complementar com topiramato em pessoas com sobrepeso/obesidade com esquizofrenia na redução de peso/IMC e escores de sintomas em comparação com um placebo, pois o topiramato é útil para redução de peso e melhora da psicopatologia na esquizofrenia. Os participantes selecionados eram pacientes adultos com diagnóstico de esquizofrenia e que estavam em tratamento antipsicótico há pelo menos um ano. Os indivíduos recrutados apresentavam IMC acima de 25 kg/m<sup>2</sup>. Um total de 100 pacientes foram randomizadas, 50 no grupo topiramato e 50 no grupo placebo, sendo a maioria homens. Excluíram-se pacientes em uso de medicamentos para controle de peso e indivíduos com dificuldade de deglutição para não interferir no peso em relação ao topiramato/placebo. A dosagem foi aumentada quinzenalmente, iniciando com 25mg a 100mg duas vezes ao dia, dependendo da tolerabilidade. No início do estudo, não houve diferenças entre os dois grupos na distribuição etária, distribuição por sexo, duração da esquizofrenia diagnosticada e distribuição de comorbidades médicas, como diabetes mellitus, hipertensão, hipercolesterolemia e uso de antipsicóticos. Outros efeitos adversos mais relatados foram: sedação, perda de peso, além de náusea, vômito,

incontinência urinária. A diferença média de peso em 3 meses foi de -3,02 kg para o grupo topiramato e 0,30 kg para o grupo placebo.

O estudo de Chandradasa *et al.* (2022) demonstra uma limitação, pois muitos participantes estavam em uso de combinações de antipsicóticos, o que impossibilitou a análise da eficácia do topiramato com antipsicóticos específicos, além de que não foram realizadas investigações bioquímicas para avaliação do controle glicêmico e perfil lipídico com o uso do medicamento. Apesar disso, o estudo demonstra ser o maior ensaio com relação ao número de participantes publicado até o momento.

O estudo conduzido por Garvey *et al.* (2014) foi realizado em um dois grupos, um composto por 130 participantes com diabetes tipo 2, tratados com 15 mg de fentermina e 92 mg de topiramato ou placebo. Outro ensaio foi realizado com 388 participantes para se tratarem com 15 mg de fentermina e 92 mg de topiramato, 7,5 mg de fentermina e 46 mg de topiramato ou placebo, com diabetes tipo 2. Ambos os ensaios ocorreram durante 56 semanas e os indivíduos tinham IMC na faixa de 27 a 45 kg/m<sup>2</sup>. Todos os indivíduos foram instruídos sobre mudanças comportamentais, com prática de exercícios físicos e alimentação hipocalórica. Em um dos grupos, a mudança no peso foi de -9,4% no grupo de tratamento para o placebo de -2,7%. Os EAs mais relatados pelos pacientes foram: parestesia, constipação, náusea, insônia, boca seca, infecções do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, gripe, sinusite, disgeusia, hipocalcemia, dor nas costas, nasofaringite, ansiedade, bronquite, depressão, doença do refluxo gastroesofágico, hipoglicemia, dor de cabeça, visão embaçada, vertigem.

Os estudos conduzidos por Garvey *et al.* (2014) e Chandradasa *et al.* (2022) identificaram diversos efeitos adversos associados ao uso de topiramato, que incluem dor de cabeça, visão embaçada e vertigem, além de outros sintomas como sedação, perda de peso, náusea, vômito e incontinência urinária. É importante destacar que esses efeitos adversos são mais frequentes nos primeiros meses de tratamento e podem afetar a tolerabilidade e a adesão dos pacientes ao medicamento. Ademais, segundo a ANVISA, outros eventos adversos comuns apresentados com o uso do topiramato são insônia, constipação, zumbido no ouvido, aumento da pressão sanguínea, fraqueza, impacto na atenção, linguagem e

comprometimento da memória, quando utilizado a longo prazo, além de apresentar potenciais efeitos cardiovasculares e indução de dependência

Por outro lado, os resultados desses estudos indicam que o topiramato pode ser eficaz na redução de peso e melhora da psicopatologia em pacientes com esquizofrenia e sobrepeso/obesidade, bem como em pacientes com diabetes tipo 2 e IMC elevado. No entanto, é fundamental considerar os potenciais riscos e efeitos colaterais associados ao topiramato.

Embora o topiramato possa ser uma opção farmacológica eficaz em determinadas condições, é essencial uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios individuais de cada paciente antes de iniciar o tratamento, bem como a supervisão médica adequada durante o uso do medicamento para monitorar e gerenciar os efeitos adversos, se necessário. Além disso, é necessário considerar se o topiramato deve ser utilizado como primeira linha de terapia ou como uma opção de tratamento subsequente, levando em conta seu perfil de efeitos adversos e as necessidades específicas de cada paciente.

### 5.3 Bupropiona

Segundo Grilo *et al.* (2021), realizou-se um estudo a fim de avaliar os efeitos da combinação de naltrexona + bupropiona no TCAP com obesidade, examinando os efeitos a longo prazo durante o acompanhamento de 6 meses após a descontinuação do medicamento. 268 indivíduos foram triados, 40 foram avaliados pessoalmente e 22 pacientes atenderam aos critérios: TCAP e IMC de 30 a 50 kg/m<sup>2</sup>. 12 pacientes receberam a medicação e 10 pacientes o placebo. 86,4% (n = 19) eram mulheres; 72,7% (n = 16) auto identificaram-se como brancos. Dos 22 pacientes randomizados, 17 (77,3%) completaram o tratamento. Em relação a perda percentual de peso, ou seja, redução de peso proporcional ao peso basal, os pacientes do grupo bupropiona + naltrexona perdeu 2,20% e o placebo 1,10%. A psicopatologia global do transtorno alimentar diminuiu significativamente ao longo do tratamento, mas entre os grupos não diferiram significativamente, em geral, na psicopatologia global do transtorno alimentar. O número médio de eventos adversos relatados por paciente foi significativamente maior no grupo que recebeu a combinação do que no grupo que recebeu placebo. Os EAs mais relatados durante

os 3 primeiros meses foram: náuseas 46%, constipação 18%, dor de cabeça 27%, vômitos 27%, tontura 46 %, insônia 46%, boca seca 18%, diarreia 18% que diminuíram ao longo do tratamento.

Apesar do estudo possuir uma amostra relativamente pequena, a população do estudo era diversificada em termos de sexo, raça e educação. Os resultados, o perfil de tolerabilidade e as melhorias globais com o tempo não foram, na sua maioria, estatisticamente diferentes entre os grupos da combinação e placebo. Contudo, as estatísticas apontam a necessidade de um estudo clínico randomizado em maior escala e com potência adequada para avaliar a eficácia do Naltrexona + Bupropiona em pessoas com TCAP e obesidade. Vale ressaltar que, os pacientes do estudo não foram conduzidos a mudanças comportamentais como uma dieta hipocalórica e atividade física. Assim, são necessários estudos clínicos em maior escala e com mais poder estatístico para avaliar minuciosamente a eficácia da combinação de naltrexona + bupropiona em pacientes com TCAP e obesidade, para compreender melhor os benefícios e riscos desse tratamento.

Além disso, é relevante observar que o estudo envolveu pacientes diversos em termos de sexo, raça e educação, o que pode refletir a população real de pacientes que procuram tratamento para TCAP e obesidade. No entanto, essa diversidade também pode influenciar a resposta ao tratamento e aos EAs observados.

Halseth *et al.* (2016) conduziram um estudo com 242 indivíduos. O perfil dos pacientes eram adultos do sexo masculino e feminino, brancos, negros, índios americanos, com idades entre 18 e 60 anos, apresentavam obesidade/sobrepeso com IMC de 27-45 kg/m<sup>2</sup>, com dislipidemia e/ou hipertensão controlada, que ocorreu durante 78 semanas. Os estudos demonstraram que os indivíduos responderam ao uso do medicamento perdendo pelo menos 5% do peso corporal inicial em 16 semanas e demonstrou que a perda de peso foi mantida ao longo de 78 semanas. Em relação aos efeitos colaterais gastrointestinais e neuropsiquiátricos os pacientes apresentaram náusea, ansiedade, dor de cabeça, tontura e insônia contribuíram para 82% dos EAs em ambos os grupos de tratamento e ocorreram nas primeiras 4 semanas iniciais de tratamento, e levaram à descontinuação do tratamento por parte dos participantes, com náuseas mais frequente. 20,7% dos indivíduos interromperam a medicação por causa de EAs, incluindo 7,0% por náusea.

Os estudos de Halseth *et al.* (2016) e Grilo *et al.* (2021) relataram EAs que foram predominantemente gastrointestinais e neuropsiquiátricos, incluindo náuseas, dor de cabeça, vômitos, tontura, insônia e boca seca. Esses efeitos adversos são observados como mais evidentes durante as primeiras semanas de tratamento e, em alguns casos, levaram à interrupção do uso do medicamento. Isso enfatiza a necessidade de uma vigilância cuidadosa dos pacientes nas fases iniciais do tratamento e a consideração de estratégias para gerenciar esses efeitos colaterais.

De acordo com a ANVISA, além das reações adversas apresentadas pelos estudos, outras mais frequentes da bupropiona incluem rinite, boca seca, tontura, distúrbios nervosos, ansiedade, e constipação. Quando associada à naltrexona, observam-se cefaleia, constipação, diarreia, náusea, vômito, tontura, insônia e boca seca, principalmente nos três primeiros meses de tratamento, além de poder ocorrer aumento na frequência cardíaca e pressão arterial (Patel, 2020).

Em resumo, o texto destaca que a combinação de naltrexona + bupropiona pode ser eficaz no tratamento da obesidade e TCAP, mas também apresenta efeitos colaterais significativos que devem ser monitorados de perto. Além disso, a necessidade de estudos mais abrangentes e a consideração de intervenções comportamentais são aspectos importantes a serem considerados ao avaliar a segurança e eficácia desse tratamento.

#### 5.4 Fluoxetina

O estudo conduzido por Chojnacki *et al.* (2015) abordou mulheres no período pós-menopausa, uma fase em que algumas mulheres enfrentam desafios frequentes relacionados ao humor, sono e aumento do apetite. Esses fatores podem contribuir para o desenvolvimento da síndrome de hiperalimentação e obesidade, frequentemente associada a distúrbios alimentares influenciados por alterações hormonais e muitas vezes relacionados a problemas de saúde mental. As mulheres selecionadas apresentavam excesso de peso mínimo, insônia e estavam na pós-menopausa. Foram divididas em grupo placebo e grupo fluoxetina 20 mg e apresentaram sintomas comuns como boca seca (36,6%) e supressão do apetite (46,6%), porém foram mais evidentes durante as primeiras 8 semanas de tratamento

de 24 semanas. No geral, o estudo revelou que o uso da fluoxetina foi eficaz na perda de peso.

Pode-se afirmar que os níveis reduzidos de estrogênio e serotonina em mulheres na pós-menopausa podem resultar em aumento da atividade secretora e motora gástrica e aumentar a sensação de fome, bem como promover o desenvolvimento de hiperalimentação, que pode ser prevenida com o uso de fluoxetina (Pinto-Meza *et al.*, 2006).

De acordo com a ANVISA, os EAs mais comuns com o uso da fluoxetina são náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia, agitação, ansiedade, insônia, cefaleia, tonturas, fadiga, tremores, perda ou ganho de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas, síndrome gripal, faringite, sinusite, palpitações, visão turva, boca seca, vertigem, letargia, nervosismo, inquietação, distúrbio do sono, vertigem.

O mecanismo de supressão do apetite pela fluoxetina não é bem descrito, mas está principalmente relacionado à alteração da homeostase do sistema serotoninérgico. A inibição da recaptção da serotonina pela fluoxetina aumenta a concentração tecidual do neurotransmissor. A serotonina tem um efeito inibitório direto sobre os centros da fome no SNC e a sua deficiência leva ao aumento do apetite (Dunlop *et al.*, 2005).

No geral, o estudo demonstrou a eficácia da fluoxetina na promoção da perda de peso em mulheres pós-menopausa, com efeitos adversos mais frequentes durante as primeiras 8 semanas de tratamento. No entanto, torna-se necessária uma avaliação minuciosa ao considerar a terapia com fluoxetina. É necessário considerar não apenas os possíveis benefícios, mas também os riscos e efeitos colaterais, especialmente quando se trata de grupos específicos, como mulheres na pós-menopausa. Ademais, é fundamental o acompanhamento médico adequado, visando assegurar tanto a segurança quanto a eficácia do tratamento.

## 5.5 Orlistate

Segundo Al-Tahami *et al.* (2017), um estudo foi realizado em um grupo de 39 participantes com IMC igual ou superior a 27 kg/m<sup>2</sup> ao longo de um período de 9 meses. Os critérios de inclusão para os participantes incluíam normotensão ou

hipertensão controlada, não fumantes e ausência de diabetes. Durante o período de tratamento de 9 meses, o grupo que recebeu orlistat demonstrou uma média de perda de peso de 5,58%. Os participantes deste grupo apresentaram EAs que incluíram relatos de manchas oleosas, flatulência com secreção, urgência fecal, fezes oleosas e aumento da frequência de defecação. Esses efeitos colaterais provavelmente resultaram do mecanismo de ação do orlistat, que se baseia na redução da absorção de gordura devido à inibição da enzima lipase.

O estudo em análise revela que o grupo submetido ao tratamento com orlistat experimentou uma média de redução de peso de 5,58% após um período de 9 meses. Isso aponta para a eficácia potencial do orlistat como uma alternativa viável para a perda de peso em pacientes que enfrentam sobrepeso ou obesidade. É crucial notar que o orlistat opera por meio de um mecanismo de ação que resulta na excreção não absorvida de gordura nas fezes, frequentemente acompanhado por efeitos colaterais como manchas oleosas e flatulência com secreção, que são observados com regularidade. É relevante destacar que o estudo selecionou participantes normotensos ou tinham sua hipertensão controlada, não eram fumantes e não possuíam diabetes. Esse processo de seleção enfatiza a importância de uma avaliação criteriosa na identificação dos candidatos adequados para o tratamento com orlistat, uma vez que o medicamento pode não ser apropriado para pacientes que apresentam determinadas condições de saúde ou possuem comportamentos de risco, como o tabagismo. Deve-se ressaltar que os efeitos colaterais gastrointestinais associados ao orlistat podem causar desconforto e afetar a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, é de suma importância fornecer orientações detalhadas aos pacientes antes de iniciar o tratamento e monitorar o uso do medicamento para garantir que eles sejam seguros.

Embora o texto aborde os efeitos colaterais gastrointestinais, é importante lembrar que existem outros riscos associados ao uso de orlistat que não foram mencionados no texto, como a possibilidade de deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) devido à redução da absorção de gordura. Portanto, os pacientes podem precisar de suplementação de vitaminas durante o tratamento (Fortes *et al.*, 2006).

De acordo com a ANVISA, os seus eventos adversos mais presentes são evacuações e flatulência com perdas oleosas, urgência para evacuar, infecção

urinária, distensão abdominal, irregularidades menstruais, dor de cabeça, hipoglicemia, incontinência fecal, fezes amolecidas, ansiedade, desconforto retal.

Em resumo, o orlistat pode ser eficaz na perda de peso, mas apresenta riscos gastrointestinais significativos devido ao seu mecanismo de ação. A seleção adequada dos pacientes, o aconselhamento, o acompanhamento e a avaliação dos riscos individuais são cruciais ao considerar o uso desse medicamento para o tratamento da obesidade.

## 5.6 Sibutramina

Segundo Dedov *et al.* (2018), foi realizado um estudo com 98.774 pacientes, sendo 82,3% mulheres e 17,7% homens, de 142 cidades da Federação Russa, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da terapia de longo prazo com sibutramina na prática clínica de rotina. Os pacientes estavam na faixa etária de meia idade: 25–39 anos (46,3%) e 40–54 anos (38,2%) e possuíam um IMC médio de 35 kg/ m<sup>2</sup>. Um total de 55% dos pacientes apresentavam alguma comorbidade como DM2, hipertensão, doenças articulares, distúrbios ginecológicos, doenças gastrointestinais. O tempo médio do tratamento foi de 8 meses, em que 26.263 pacientes (37,7%) completaram o curso de terapia de 12 meses; a maioria dos pacientes tomou o medicamento por 6 meses (41.431 pacientes (59,3%), enquanto os demais 2.116 pacientes (3%) tomaram por 3 meses. Após 6 meses de tratamento, 45.016 pacientes (64,5%) atingiram uma perda de peso clinicamente relevante de  $\geq 10\%$  e 11.846 deles perderam  $\geq 20\%$  do peso inicial.

O resultado do estudo de Dedov *et al.* (2018) demonstrou que com 1 ano de terapia com Sibutramina ocorreu uma perda de peso clinicamente significativa 26.263 pacientes (37,7%): 10–20% em 13.683 pacientes (52,1%) e  $\geq 20\%$  em 11.057 pacientes (42,1%). Contudo, o estudo demonstrou que o efeito positivo do tratamento com sibutramina em pacientes sem contraindicações depende da duração da terapia e não mostrou correlação direta com comorbidades. Registrou-se um aumento na pressão arterial sistólica ou diastólica em duas visitas consecutivas ao longo do período de terapia em 2,57% dos pacientes, sendo consideradas dentro da margem de erro. Em relação aos eventos adversos, o total de pacientes com EA foi de 2.903 (3,2%). Em 42% (1.219) destes pacientes estes EAs estavam provavelmente ou definitivamente ligados ao tratamento com sibutramina, de acordo

com a avaliação dos médicos. Além disso, não foram registrados EAs graves relacionados à ingestão de medicamentos. Os efeitos adversos notificados foram boca seca 39,0%, dores de cabeça 22,0%, insônia 19,5%, aumento da pressão arterial 7,3%, mudança de humor 7,3% e taquicardia 4,9%. Via de regra, esses eventos foram leves e diminuíram com a continuação da administração do medicamento. Os EA ocorridos levaram à desistência de apenas 127 pacientes (0,18%).

O estudo em questão relata a necessidade na mudança de hábitos de vida, que incluem mudanças alimentares e inclusão de atividade física para alcançar os efeitos desejados. O tratamento com Sibutramina não selecionou pacientes com doença cardiovascular pré-existente, pois é contraindicada para pacientes com esta condição. De acordo com o estudo, o tratamento com Sibutramina foi considerado eficaz na perda de peso. Um ponto importante abordado pelo estudo é o reganho de peso dos pacientes em relação ao resultado alcançado anteriormente. Um motivo provável para a recuperação do peso seria a falta de adesão do paciente na terapia, sendo indicado por pelo menos 6 meses para atingir bons resultados.

De acordo com os resultados, a sibutramina pode ser eficaz na perda de peso em pacientes com obesidade, com uma parcela significativa de pacientes atingindo uma perda de peso clinicamente relevante após 6 meses ou 1 ano de tratamento. Uma preocupação é a ocorrência de EAs associados ao uso de sibutramina, afetando 3,2% dos pacientes. Embora a maioria desses efeitos seja leve e diminua ao longo do tratamento, é importante monitorá-los cuidadosamente, especialmente os relacionados à pressão arterial e ao ritmo cardíaco. O fato de apenas 0,18% dos pacientes terem abandonado o tratamento devido aos EAs sugere que a maioria dos pacientes tolera bem os EAs leves. No entanto, isso destaca a necessidade de monitoramento e orientação adequada aos pacientes para gerenciar esses efeitos. O estudo apontou que a eficácia do tratamento com sibutramina depende da duração da terapia, enfatizando que pelo menos 6 meses são necessários para obter bons resultados. Isso ressalta a importância da aderência do paciente ao tratamento e o risco de reganho de peso após a descontinuação. A sibutramina não foi administrada a pacientes com doença cardiovascular pré-existente, devido a contraindicações do medicamento. Isso destaca a necessidade de uma avaliação

cuidadosa antes do tratamento, especialmente em pacientes com histórico de problemas cardíacos.

Os efeitos adversos mais comuns são xerostomia, insônia, constipação, taquicardia, constipação, palpitações, hipertensão, náuseas, piora da hemorroida, cefaleia, ansiedade, sudorese, vasodilatação (ondas de calor), alterações do paladar. Em alguns casos, o uso excessivo pode acarretar alguns eventos como resistência bacteriana, taquicardia, ansiedade, convulsões, hemorragia cerebral, pressão alta, fadiga, constipação, anorexia, insônia, além de ser capaz de agravar arritmias cardíacas, surtos psicóticos, elevação de pressão sanguínea, força de contração do miocárdio e causar dependência química (Andrade *et al.*, 2019; Matveev *et al.*, 2021)

Em resumo, a sibutramina pode ser eficaz na perda de peso, mas os riscos aos pacientes estão associados principalmente aos eventos adversos, à necessidade de monitoramento cuidadoso e à importância da aderência ao tratamento. Também é importante avaliar cuidadosamente os pacientes em relação às contraindicações e ao histórico de doenças cardiovasculares antes de iniciar o tratamento. A decisão de usar a sibutramina deve ser baseada em uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios para cada paciente.

## 5.7 Liraglutida e Metformina

O estudo realizado por Tanaka *et al.* (2015), verificou a eficácia e segurança da monoterapia com liraglutida em comparação com metformina em pacientes japoneses que apresentavam sobrepeso ou obesidade e DM2 durante 24 semanas. 47 indivíduos foram randomizados em dois grupos (metformina = 24) e (liraglutida = 22). O IMC médio dos pacientes foi de 28 kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes foram solicitados a inserir uma modificação do estilo de vida durante o estudo. Em ambos os grupos, não houve alteração significativa no peso corporal durante o estudo (78,9 ± 16,5 kg na semana 0 vs. 78,0 ± 17,7 kg na semana 24 na metformina,  $p = 0,09$ , e 76,2 ± 11,6 vs. 75,9 ± 11,0 kg na liraglutida,  $p = 0,33$ ). Em relação aos efeitos adversos, a constipação foi mais frequente no grupo da liraglutida do que no grupo da metformina na semana 24. Por outro lado, a diarreia foi mais frequente no grupo da metformina. No geral, os sintomas gastrointestinais foram constantes ao longo do

estudo, como dor abdominal, refluxo, indigestão, diarreia e constipação, sendo necessário o monitoramento dos pacientes.

Quando comparado a outros medicamentos, a metformina apresenta efeitos colaterais relativamente leves, como efeitos gastrointestinais que tendem a diminuir com escalonamento gradual da dose. Além disso, a metformina pode apresentar benefícios na resistência à insulina e hiperandrogenismo em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (Pu *et al.*, 2020; Herman *et al.*, 2022).

Portanto, não houve mudança significativa no peso corporal nem na circunferência abdominal em ambos os grupos durante o estudo, mesmo na subpopulação de pacientes sem tratamento prévio com medicamentos. Isso pode levantar preocupações sobre a eficácia do tratamento para a perda de peso em algumas populações. Tal fato se explica devido ao pequeno tamanho da amostra analisada e a baixa modificação no estilo de vida nos participantes do estudo, apesar de lhes ter sido solicitado que continuassem a modificação do estilo de vida durante o estudo.

Pi-Sunyer *et al.* (2015) conduziram um ensaio clínico ao longo de 56 semanas para avaliar a perda de peso decorrente do uso da liraglutida. Este estudo duplo-cego envolveu 3.731 pacientes não diabéticos de todos os continentes, sendo 2.487 pacientes em uso de liraglutida e 1.244 pacientes controle. O grupo experimental recebeu orientações quanto à alimentação e prática de exercícios físicos. Os pacientes incluídos no estudo possuíam IMC maior que 30 kg/m<sup>2</sup>, ou 27 kg/m<sup>2</sup> com comorbidades de dislipidemia e/ou hipertensão. Da população estudada, 78,5% eram mulheres e 21,5% homens. Após 56 semanas, os pacientes tratados com liraglutida apresentaram uma média de perda de peso de 8% do peso corporal (aproximadamente 8,4 kg), sendo 92% que alcançaram resultados positivos na perda de peso, em comparação com o grupo de controle, que teve uma perda média de 2,6% (2,8 kg). Além disso, os pacientes tratados com liraglutida também apresentaram uma melhora significativa na redução do IMC e na medida da circunferência abdominal. O estudo relatou a presença de eventos adversos como dor abdominal, dor abdominal superior, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, gripe, dor de cabeça, tontura, diminuição do apetite, dor nas costas, artralgia, fadiga, hematoma no local da injeção. Houve também a presença de eventos adversos mais graves como colelitíase, colecistite aguda, osteoartrite,

protusão do disco intervertebral, pancreatite aguda, colecistite, câncer de mama, dor nas costas, leiomioma uterino, celulite, doença do refluxo gastroesofágico, bronquite, prolapso da bexiga, dor no peito que afetaram até 79% dos indivíduos tratados, em comparação com 46% daqueles tratados com placebo. Três pacientes morreram – 1 no grupo da liraglutida (com morte por cardiomegalia e doença cardíaca hipertensiva) e 2 no grupo do placebo (uma morte por fibrose pulmonar e parada cardiorrespiratória).

Já o estudo realizado por Kuhadiya *et al.*, (2016), foram selecionados 72 pacientes entre 18 a 75 anos de idade (placebo = 18, liraglutida = 54) com DM1 para receber placebo e 0,6, 1,2 e 1,8 mg de liraglutida diariamente durante 12 semanas. Os pacientes incluídos não apresentavam comorbidades como evento ou procedimento coronário; doença hepática ou cirrose; insuficiência renal; gravidez ou com potencial para engravidar sem uso de contracepção adequada. Os eventos adversos relatados foram náuseas, diarreia, vômito e também supressão do apetite. Os resultados demonstraram que a adição de 1,2 mg e 1,8 mg de liraglutida à insulina durante um período de 12 semanas em pacientes com sobrepeso e obesidade com DM1 resulta em reduções modestas dos níveis médios semanais de glicose com perda significativa de peso, dos indivíduos tratados com liraglutida, 89% perderam peso. No grupo 0,6 mg, houve redução do peso corporal médio em 3 kg. O peso corporal médio nos grupos de 1,2 mg e 1,8 mg caiu  $5 \pm 1$  kg ( $96 \pm 4$  kg para  $91 \pm 4$  kg e  $83 \pm 4$  kg para  $78 \pm 5$  kg, respectivamente).

De acordo com os autores Pi-Sunyer *et al.* (2015) e Kuhadiya *et al.* (2016), os efeitos adversos mais comuns a partir da utilização da monoterapia com Liraglutida são efeitos gastrointestinais como diarreia, náuseas, vômitos e também diminuição do apetite, com início no primeiro dia de tratamento ou após o mesmo e no máximo 14 dias após o último dia de tratamento. Houve abandono no início do tratamento devido a náuseas e diarreia durante 1 semana. O estudo de Kuhadiya *et al.* (2016), de longo prazo, envolveu um grande número de pacientes e mostrou uma média significativa de perda de peso com o uso de liraglutida. No entanto, também relatou uma série de eventos adversos, incluindo eventos graves como pancreatite aguda e câncer de mama. Esses eventos adversos graves devem ser levados em consideração ao prescrever liraglutida. Os pacientes tratados com liraglutida relataram a supressão do apetite, que pode ser desejável para alguns pacientes,

mas pode ser indesejável para outros, dependendo de suas necessidades alimentares e de saúde.

De acordo com Assis *et al.* (2021), a eficácia e segurança da Liraglutida não são adequadamente documentadas em pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca, renal ou hepática severa, o que resulta na restrição de seu uso para esses indivíduos. Adicionalmente, é contraindicada para pacientes com gastroparesia, devido aos seus efeitos inibitórios sobre a motilidade gastrointestinal. Por último, outros elementos que podem restringir a prescrição e a adesão dos pacientes ao tratamento com liraglutida incluem seus potenciais efeitos adversos no trato gastrointestinal e o custo elevado associado ao tratamento.

Ademais, é contraindicada a utilização da Liraglutida como substituto da insulina em pacientes diabéticos, nem utilizar o medicamento em combinação com outras drogas que contenham agonista do receptor de GLP-1, como outros medicamentos com mesmo princípio ativo (ANVISA, 2023). Além disso, é importante mencionar que a liraglutida pode causar alguns efeitos adversos, como náusea, vômitos, diarreia, refluxo gastroesofágico, dor abdominal, gastrite, hipotensão, edema, palpitações, dispneia, taquicardia, colelitíase, tontura, disgeusia, insônia e aumento de enzimas pancreáticas (Reis *et al.*, 2022; ANVISA, 2022).

Em resumo, embora a liraglutida apresente potencial na promoção da perda de peso e no controle da glicemia, é importante destacar que seu uso também está associado a riscos significativos, tais como efeitos adversos gastrointestinais, ocorrência de eventos adversos graves e restrições de uso em certas populações. Portanto, a decisão de prescrever liraglutida deve ser fundamentada em uma minuciosa avaliação dos riscos e benefícios específicos para cada paciente, considerando sua condição de saúde, requisitos dietéticos e custo do tratamento.

## 6 CONCLUSÃO

Com base na análise realizada, o tratamento de indivíduos obesos e com excesso de peso é baseado em alterações comportamentais, dieta e atividade física. No entanto, é amplamente reconhecido que a maioria das pessoas não consegue alcançar uma perda de peso significativa apenas com mudanças no estilo de vida. Portanto, o tratamento farmacológico antiobesidade é recomendado como um complemento às intervenções comportamentais, especialmente para pacientes com um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, ou para aqueles com IMC igual ou superior a 27 kg/m<sup>2</sup> que também apresentam uma ou mais comorbidades associadas.

A maioria dos medicamentos utilizados para o tratamento farmacológico da obesidade demonstrou, em ensaios clínicos, randomizados e controlados por placebo, houve capacidade de promover uma perda de peso em comparação com o grupo que recebeu placebo. Quanto aos efeitos adversos, os eventos de natureza gastrointestinal foram predominantes e consistentes em todos esses agentes, exceto no caso da sibutramina, que apresentou eventos de natureza cardiovascular mais proeminentes. O aparecimento de tais eventos foi motivo de desistência por parte dos pacientes, levando à interrupção do tratamento.

Adicionalmente, é crucial destacar que a terapia farmacológica para o tratamento da obesidade não está isenta de efeitos adversos que estão associados à classe de medicamentos utilizados, podendo desencadear efeitos prejudiciais para o organismo, fazendo-se necessário o ajuste de doses para minimizar os eventos adversos, principalmente em grupos de indivíduos com diferentes condições. O uso irracional desses medicamentos pode acarretar em efeitos indesejados, que podem variar de leves a graves, além de que o uso indiscriminado pode agravar determinadas condições de saúde. Além disso, é necessário informar ao paciente que a interrupção dos medicamentos pode resultar na recuperação do peso perdido, a menos que haja uma implementação efetiva de mudanças no estilo de vida.

## REFERÊNCIAS

ASSIS, Layandra et al. Obesidade: diagnóstico e tratamento farmacológico com liraglutida, integrado a terapia comportamental e mudanças no estilo de vida. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 1-7, 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Obesidade e sobrepeso. ABESO. Acesso em: 10 de julho de 2023. Disponível em: <<https://abeso.org.br/conceitos/obesidade-e-sobrepeso/>>

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016. Acesso em 23 de agosto de 2023. Disponível em: <<https://abeso.org.br/diretrizes/>>

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. 85% das pessoas obesas já sentiram preconceito pelo excesso de peso, em 2022. ABESO. Acesso em: 10 de julho de 2023. Disponível em: <<https://abeso.org.br/no-brasil-85-das-pessoas-obesas-ja-sofreram-gordofobia/#>>

ADES, Lia; KERBAUY, Rachel Rodrigues. Obesidade: realidades e indagações. **Psicologia Usp**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 197-216, 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-65642002000100010>.

ANDRADE, Tamires Barreto; ANDRADE, Gabriela Barreto; JESUS, Jociel Honorato de; SILVA, Jucélia Nunes da. O FARMACÊUTICO FRENTE AOS RISCOS DO USO DE INIBIDORES DE APETITE: a sibutramina. **Revista Científica Faema**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 81-92, 26 jul. 2019. Revista FAEMA. <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v10iedesp.788>

BELLAVER, L.H.; VITAL, M.A.; ARRUDA, A.M.; BELLAVER, C. **Efeitos da dietilpropiona, energia da dieta e sexo sobre o ganho de peso corporal, peso dos órgãos e deposição de tecidos em ratos**. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. São Paulo. Vol. 45, Núm. 2 . 2001. p. 167-172

BLUNDELL, John et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 1242-1251, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sobrepeso e obesidade como problemas de saúde pública: o excesso de peso e a obesidade podem ser prejudiciais à saúde**.

previna-se para ter uma vida mais saudável. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quer-ter-peso-saudavel/noticias/2022/sobrepeso-e-obesidade-como-problemas-de-saude-publica>. Acesso em: 22 set. 2023.

ANVISA, **Bulário eletrônico**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>. Acesso em: 05 de julho de 2023.

CATALDI, Mauro; MUSCOGIURI, Giovanna; SAVASTANO, Silvia; BARREA, Luigi; GUIDA, Bruna; TAGLIALATELA, Maurizio; COLAO, Annamaria. Gender-related issues in the pharmacology of new anti-obesity drugs. **Obesity Reviews**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 375-384, 27 dez. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12805>.

CARVALHO, BARROS E FALQUETO, Janaína de Pina, Mary Gomes de, Elda. Uso correto de medicamentos: cartilha. 2.ed. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Fármacos, 2013.

CASTRO, Bruna Ribeiro de; REIS, Lucas da Silva; PAIXÃO, Juliana Azevedo da. SEGURANÇA E EFICÁCIA DA SEMAGLUTIDA, LIRAGLUTIDA E SIBUTRAMINA NO AUXÍLIO DO TRATAMENTO DA OBESIDADE. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 5, p. 2925-2941, 2022.

CARVALHO, Maria Clara et al. Tratamento farmacológico da obesidade em adultos: revisão de literatura / Pharmacological treatment of obesity in adults: a literature review. *Brazilian Journal of Development*, 8(4), 29579–29586, 2022.

CHOJNACK et al. Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 66(5), p.665-671, 2015.

COSTA, A. M. J.; DUARTE, S. F. P. Principais Medicamentos Utilizados no tratamento da Obesidade e Vias de Ação: Uma Revisão Sistemática. *Id on Line REVISTA DE PSICOLOGIA*, v. 11, n. 35, p. 199-209, 2017. CONTELLI, S. C.; FILHO, M. A. N. Obesidade. *Revista Uningá Review*, v. 3, n. 1, p. 1-1, 2017.

COULTER, Ann A.; REBELLO, Candida J.; GREENWAY, Frank L.. Centrally Acting Agents for Obesity: past, present, and future. **Drugs**, [S.L.], v. 78, n. 11, p. 1113-1132, jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC

CRUZ, Adda Caetana Silva; SANTOS, Edson Negreiros. Avaliação do consumo de medicamentos para emagrecer em farmácias, no município de Ceres – Goiás, Brasil. *doi: http://dx.doi.org/10.5892/907*. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 402, 31 jul. 2013. Universidade Vale do Rio Verde (UninCor). <http://dx.doi.org/10.5892/907>.

DEDOV, Ivan et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: overall results of the primavera primary health care trial. **Obesity Facts**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 335-343, 2018.. <http://dx.doi.org/10.1159/000488880>.

DONINI, Lorenzo M. et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clinical Nutrition*, v. 39, n. 8, p. 2368-2388, 2020.

DUNLOP, Simon et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 349-357, 2005.

FADEL M; VILELA B. Atenção farmacêutica em pacientes obesos, como foco na orientação correta ao uso dos anorexígenos. *Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT*. n. 2. Nov 2020

FARIA, André Pinto Lemos de. Atividade física, nutrição, farmacoterapia; a obesidade e seus tratamentos: uma revisão da literatura. **International Journal Of Nutrology**, [S.L.], v. 10, n. 03, p. 091-098, maio 2017. Zotarelli-Filho Scientific Works. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1705295>.

Ferreira LF, Gomes EG. Estudo sobre a eficácia do uso de inibidores da recaptação de norepinefrina e serotonina no tratamento da obesidade (Sibutramina®). *Saúde e Pesquisa*. 2009; 2(3) 363-69.

GALDENCIO, Eliseu Marques; SILVA, Graziely Pereira da; DANTAS, Luciana Arantes. O uso Off-Label de antidepressivos para o tratamento da obesidade: uma revisão. **Brazilian Journal of Science**, v. 1, n. 11, p. 56-64, 2022.

GARVEY, W. Timothy; BATTERHAM, Rachel L.; BHATTA, Meena; BUSCEMI, Silvio; CHRISTENSEN, Louise N.; FRIAS, Juan P.; JÓDAR, Esteban; KANDLER, Kristian; RIGAS, Georgia; WADDEN, Thomas A.. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the step 5 trial. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 28, n. 10, p. 2083-2091, out. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4>.

GIABBANELLI, P. J.; TISON, B.; KEITH, J. The application of modeling and simulation to public health: Assessing the quality of agent-based models for obesity. *Simulation Modelling Practice and Theory*, v. 108, p. 102268, 2021.

GOMES, H. K. B. C.; TREVISAN, M. O uso do ozempic (semaglutida) como medicamento off label no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso. **Revista Artigos. Com**, v. 29, p. e7498, 29 jun. 2021.

GONÇALVES, L. S. R.; ABREU, T. P. O Uso Off Label De Medicamentos Para O Tratamento Da Obesidade No Brasil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [S. l.], v. 7, n. 10, p. 1165–1177, 2021. Acesso em: 17 de julho de 2023. Disponível em: [doi.org/10.51891/rea.v7i10.2654](https://doi.org/10.51891/rea.v7i10.2654).

FORTES, Renata Costa; GUIMARÃES, Norma Gonzaga; Haack, Adriana; TORRES, Andréia Araújo Lima; Carvalho, Kênia Mara Baiocchi. Orlistat e Sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção do peso. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. 21(3), p. 244-251, set 2006.

GRILO, Carlos et al. Naltrexone + Bupropion Combination for the Treatment of Binge-eating Disorder with Obesity: a randomized, controlled pilot study. **Clinical Therapeutics**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 112-122, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.10.010>.

GUO, Xiaonan; ZHOU, Zhibo; LYU, Xiaorui; XU, Hanyuan; ZHU, Huijuan; PAN, Hui; WANG, Linjie; YANG, Hongbo; GONG, Fengying. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Hormone And Metabolic Research**, [S.L.], v. 54, n. 07, p. 458-471, 5 maio 2022. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1844-1176>.

HALSETH, Amy; SHAN, Kevin; WALSH, Brandon; GILDER, Kye; FUJIOKA, Ken. Method-of-use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity. **Obesity**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 338-345, 27 dez. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.21726>.

HERMAN, R. et al. Metformin and insulin resistance: A review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 3, p. 1264, 2022.

HRUBY, Adela; HU, Frank B.. The Epidemiology of Obesity: a big picture. **Pharmacoeconomics**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 673-689, 4 dez. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>.

KALARIA, Shamir N.; MCELROY, Susan L.; GOBBURU, Jogarao; GOPALAKRISHNAN, Mathangi. An Innovative Disease-Drug-Trial Framework to Guide Binge Eating Disorder Drug Development: a case study for topiramate. **Clinical And Translational Science**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 88-97, 9 set. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12682>.

KANOSKI, Scott et al. The role of nausea in food intake and body weight suppression by peripheral GLP-1 receptor agonists, exendin-4 and liraglutide. *Neuropharmacology*, [S.L.], v. 62, n. 5-6, p. 1916-1927, 2012.

KAPUT, Jim. Diet-disease gene interactions. **Nutrition**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 26-31, 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2003.09.005>.

KUHADIYA, Nitesh D.; DHINDSA, Sandeep; GHANIM, Husam; MEHTA, Aditya; MAKDISSI, Antoine; BATRA, Manav; SANDHU, Sartaj; HEJNA, Jeanne; GREEN, Kelly; BELLINI, Natalie. Addition of Liraglutide to Insulin in Patients With Type 1 Diabetes: a randomized placebo-controlled clinical trial of 12 weeks. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 1027-1035, 5 abr. 2016. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1136>.

LAN, X.; FAZIO, N.; ABDEL-RAHMAN, O. Exploring the Relationship between Obesity, Metabolic Syndrome and Neuroendocrine Neoplasms. *Metabolites*, v. 12, n. 11, p. 1150, 2022.

LEITE, Fabiane Roberto; QUEIROZ, Aline Trovão; SOUSA, Marianna Ramalho de; MAIA, Lucineide Martins de Oliveira. Uma abordagem geral da obesidade e seu tratamento. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 1-7, 11 maio 2023. Revista Eletronica Acervo Saude. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e12798.2023>.

LEITE, Lúcia Dantas; ROCHA, Érika Dantas de Medeiros; BRANDÃO-NETO, José. Obesity: an inflammatory disease. **Ciência & Saúde**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 85, 23 ago. 2010. EDIPUCRS. <http://dx.doi.org/10.15448/1983-652x.2009.2.6238>.

LONGO, M. et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *International journal of molecular sciences*, v. 20, n. 9, p. 2358, 2019.

MARQUES C.S., et al. **Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) e ganho de peso**. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. São Paulo, v. 45, p. 111-114, 1996. Disponível em: . Acesso em: 25 julho 2023.

MASARWA, R. et al. Efficacy and safety of metformin for obesity: a systematic review. *Pediatrics*, v. 147, n. 3, 2021.

OLIVEIRA, Lidiane Honório; DE ALMEIDA, Pablo. Obesidade: Aspectos gerais dos fatores, tratamento e prevenção. **Revista Polidisciplinar Voos da UniGuairacá**, v. 8, n. 2, 2012.

OLIVEIRA, R. C.; BARÃO, F. M.; FERREIRA, E.; OLIVEIRA, A. F. M. A Farmacoterapia no Tratamento da Obesidade. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 3, n. 17, p. 375-388, 2009.

OLIVEIRA, Stéfany Baía de; ZORZAL, Juliano Kácio; PALCICH, Simone da Penha Pedrosa. FARMACOLOGIA DA OBESIDADE: RISCOS CAUSADOS PELO USO INDISCRIMINADO DE MEDICAMENTOS PARA EMAGRECER. *Revista Multidisciplinar Do Nordeste Mineiro*, v.8(1), jul. 2023.

OLIVEIRA, Yalle Gonçalves; PACHÚ, Clésia Oliveira. USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 4, p. 1015-1032, 2021.

PAIM, Marina Bastos; KOVALESKI, Douglas Francisco. Análise das diretrizes brasileiras de obesidade: patologização do corpo gordo, abordagem focada na perda de peso e gordofobia. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 1-12, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-12902020190227>

PAINEL BRASILEIRO DA OBESIDADE. **Obesidade e sobrepeso geram gasto de R\$1,5 bilhão no SUS**: Eduardo Nilson, do núcleo de pesquisas epidemiológicas em nutrição e saúde (NUPENS/USP), analisa os custos sanitários e econômicos da obesidade. 2022. André Derviche Carvalho. Disponível em: <https://painelobesidade.com.br/gastos-com-obesidade-e-sobrepeso-no-sus/#:~:text=Uma%20pesquisa%20coordenada%20pelo%20professor,R%24%201%2C5%20bilh%C3%A3o..> Acesso em: 22 set. 2023.

PAUMGARTTEN, Francisco JR. Tratamento farmacológico da obesidade: a perspectiva da saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 404-404, 2011.

PATEL, Khyati. Obesity Treatment. **Orthopaedic Nursing**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 121-127, mar. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/nor.0000000000000643>.

PIQUERAS, Paola et al. Anthropometric indicators as a tool for diagnosis of obesity and other health risk factors: a literature review. *Frontiers in Psychology*, v. 12, p. 631179, 2021.

PINTO-MEZA, Alejandra et al. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *Journal Of Affective Disorders*, [S.L.], v. 93, n. 1-3, p. 53-60, 2006.

PI-SUNYER, Xavier; ASTRUP, Arne; FUJIOKA, Ken; GREENWAY, Frank; HALPERN, Alfredo; KREMPF, Michel; LAU, David C.W.; ROUX, Carel W. Le; ORTIZ, Rafael Violante; JENSEN, Christine Bjørn. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v.

373, n. 1, p. 11-22, 2 jul. 2015. Massachusetts Medical Society.  
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1411892>.

PORTO, Grazielle Belchior de Carvalho; PADILHA, Heloísa Sarto Camões Vieito; SANTOS, Gérsika Bitencourt. Riscos causados pelo uso indiscriminado de medicamentos para emagrecer. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e535101019147-e535101019147, 2021.

PRIETSCH, R. da Fonseca. Estudo da Prescrição de Antidepressivo Fluoxetina no tratamento para a depressão na cidade de Pelotas. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Goiânia, v. 12, n. 2, p. 52–71, 2015. DOI: 10.5216/ref.v12i2.25350. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/25350>. Acesso em: 24 ago. 2023.

PU, R. et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, v. 11, p. 2042018820926000, 2020.

RADAELLI, Maqueli; PEDROSO, Roberto Costa; MEDEIROS, Liciane Fernandes. Farmacoterapia da obesidade: Benefícios e Riscos. *Saúde e Desenvolvimento Humano*, v. 4, n. 1, p. 101-115, 2016.

RAMOS, Emilio et al. WEGOVY O USO DO WEGOVY COMO MEDICAÇÃO PARA A PERDA DE PESO: BENEFÍCIOS E EFEITOS ADVERSOS. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 9, n. 1, 2023.

REIS, João Roberto Costa dos; FURTADO, Pedro Paulo Oliveira; RESENDE, Luyla dos Santos; REIS, Bruno Cezario Costa. A prescrição de Peptídeo Semelhante a Glucagon 1 (GLP-1) no tratamento de pacientes portadores de diabetes tipo 2 e obesidade: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, [S.L.], v. 11, p. 1-8, 25 jun. 2022. *Revista Eletronica Acervo Saude*.  
<http://dx.doi.org/10.25248/reamed.e10289.2022>.

RODRIGUES, Beatriz Mariano; SANTOS, Nathalia Serafim; YOSHIDA, Edson Hideaki; MARIÚBA, Graziela Costa Bósio. A atenção farmacêutica na avaliação da segurança e da eficácia do uso off-label de dulaglutida no tratamento do sobrepeso e obesidade. *Revista Saúde em Foco*, v. 10, p. 850-861, 2018.

ROSA, Syntia Policena. Análise de prescrições de medicamentos anorexígenos sujeitos a notificação B2 em farmácia em Brasília: associações medicamentosas e conformidade com a legislação. 37 f. Monografia (Especialização) – Curso de Farmácia, Universidade Educacional do Planalto Central, Brasília, 2010. Disponível em: <[http://bvsm.sau.gov.br/bvs/premio\\_medica/2010/premiados/trabalho\\_completo\\_syntia\\_policena\\_rosa.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/premio_medica/2010/premiados/trabalho_completo_syntia_policena_rosa.pdf) 19 ago. 2016>. Acesso em: 25jul. 2023

SABBÁ, Hanna Benayon Oliveira; VIANA, Caio Antônio Silva; SILVA, Caroline Baía; ALVES, Diogo Ramos; MIRANDA, Jhon Lennon Ferreira; RODRIGUES, Manuella

Carneiro; SANTOS, Pedro Henrique Farias dos. Ozempic (Semaglutide) for the treatment of obesity: advantages and disadvantages from an integrative analysis. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 11, p. 1-10, 4 set. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33963>.

SAFAEI, Mahmood; SUNDARARAJAN, Elankovan A.; DRISS, Maha; BOULILA, Wadii; SHAPI'I, Azrulhizam. A systematic literature review on obesity: understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. **Computers In Biology And Medicine**, [S.L.], v. 136, p. 104754, 2021.

SANTOS, Carolina de Souza Costa; BELO, Renata França Cassimiro. **Prevalência do uso de Fármacos para o Emagrecimento em Universitárias de Sete Lagoas-MG**. Revista Brasileira de Ciências da Vida, v. 5, n. 1, 2017.

SARMA, S.; SOCKALINGAM, S.; DASH, S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 23, p. 3-16, 2021.

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS (SCTIE). Portaria SCTIE/MS nº 54, de 11 de novembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 nov. 2020. Seção 1, p. 18.

SERRALDE-ZUÑIGA, Aurora E.; GONZÁLEZ-GARAY, Alejandro G.; RODRÍGUEZ-CARMONA, Yanelli; MELÉNDEZ-MIER, Guillermo. Use of Fluoxetine to Reduce Weight in Adults with Overweight or Obesity: abridged republication of the cochrane systematic review. **Obesity Facts**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 473-486, 2022. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000524995>.

SILVA, MG da.; ROSA, TP.; MORAIS, Y. de J. Perigos do consumo de sibutramina como inibidor de apetite. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S.L.], v. 10, n.13, pág.e156101320802, 2021.

SILVA, João Cláudio Costa e; NOGUEIRA, Renata Prado Silva. A importância da atenção farmacêutica como ferramenta para a promoção do uso racional de medicamentos em idosos que fazem uso de polifarmácia: uma revisão integrativa. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 15, p. 1-16, 2021.

SILVEIRA, Marilusa Cunha da. O uso Off Label de Medicamentos no Brasil. 2019. 196 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília-DF, 2019.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? how to do it?. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. FapUNIFESP (SciELO).  
<http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.

SOUZA, Ylkiany Pereira; BEZERRA, Adriana de Moraes; FABRÍCIO, Natália Pinheiro; TAVARES, Natália Basto Ferreira; FÉLIX, Nuno Damácio de Carvalho; VIANA, Maria Corina Amaral; SOARES, Amanda. A Qualidade de Vida de Idosos com Obesidade ou Sobrepeso. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 155-164, 2018. Portal de Periodicos UFPB.  
<http://dx.doi.org/10.4034/rbcs.2018.22.02.09>.

TORRES, S. P, et al. Impactos da mídia para a busca do corpo ideal: automedicação para fins estéticos. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [S. I.], v. 8, n. 5, p. 1578–1588, 2022. Acesso em: 17 de julho de 2023. Disponível em: [doi:10.51891/rease.v8i5.5573](https://doi.org/10.51891/rease.v8i5.5573).

TAK, Young Jin; LEE, Sang Yeoup. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: where do we stand?. **Current Obesity Reports**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 14-30, 6 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s13679-020-00422-w>.

VALLADARES, E. J. da S., & Baiense, A. S. R. USO INDISCRIMINADO DE MEDICAMENTOS PARA EMAGRECIMENTO. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 2675-3375, abr. 2023. <https://doi.org/10.51891/rease.v9i4.9624>

VIGITEL Brasil 2019: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde , Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde; 2019.

ZAROS, Karin Juliana Bitencourt, **O uso off label de medicamentos para obesidade**. Centro de informação sobre medicamentos do conselho regional de farmácia do estado do Paraná, 2019 ed. nº2. Disponível em:  
<https://www.crfrpr.org.br/uploads/revista/33657/CeW0qho1ZWuSJg2f4lomi1hrF99F2Etv.pdf>. Acesso em: 19 de julho de 2023.

WANG, Youfa; ZHAO, Li; GAO, Liwang; PAN, An; XUE, Hong. Health policy and public health implications of obesity in China. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 446-461, jul. 2021. Elsevier BV.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00118-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00118-2).

WANG, Mina et al. Diabetes and sarcopenic obesity: pathogenesis, diagnosis, and treatments. *Frontiers in endocrinology*, v. 11, p. 568, 2020.

WRIGHT JUNIOR, Eugene E.; ARODA, Vanita R.. Clinical review of the efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes considered for injectable GLP-1 receptor agonist therapy or currently on insulin therapy. **Postgraduate Medicine**, [S.L.], v. 132, n. 2, p. 26-36, 8 set. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2020.1798127>.