



**Faculdades de Enfermagem e
de Medicina Nova Esperança**

De olho no futuro

COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA

VANESSA FRANCIELLI FERREIRA LOPES

A EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA OBESIDADE DE 2021

A 2022

JOÃO PESSOA – PB

2022

VANESSA FRANCIELLI FERREIRA LOPES

**A EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA OBESIDADE DE 2021
A 2022**

Monografia apresentada à Faculdade Nova
Esperança, como parte dos requisitos exigidos
para à conclusão do curso de Especialista em
Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. George Robson Ibiapina

JOÃO PESSOA – PB

2022

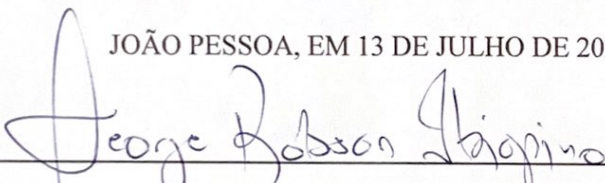
FACULDADES NOVA ESPERANÇA
FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA DO PROGRAMA DE RESIDÊNCIA
MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

Aos 13 de Julho de 2022, reuniram-se no auditório do Hospital Universitário Nova Esperança a banca examinadora composta pelos examinadores:

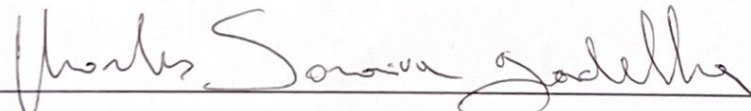
GEORGE ROBSON IBIAPINA, CHARLES SARAIVA GADELHA E CARLOS ANDRÉ DE SOUZA E SILVA, para avaliar o trabalho de conclusão de curso de **RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**, do (a) médico (a) residente **VANESSA FRANCIELLI FERREIRA LOPES**, com o título “**A EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA OBESIDADE DE 2021 A 2022**”, sob orientação do **Dr. GEORGE ROBSON IBIAPINA**. Após apresentação pelo concluinte e as arguições que foram feitas, a Banca Examinadora concedeu-lhe a nota 10 (dez), sendo assim considerado (a) Aprovado (A), cumprindo o que determina o regulamento Interno da **COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA DA FAMENE - COREME**, para obtenção do **TÍTULO DE ESPECIALISTA EM CLÍNICA MÉDICA** de acordo com as normas emanadas pela Comissão Nacional de Residência Médica- CNRM, do ministério da Educação.

JOÃO PESSOA, EM 13 DE JULHO DE 2022.



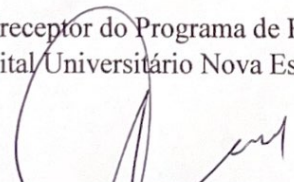
Prof. Dr. George Robson Ibiapina

Orientador – Médico Endocrinologista – Preceptor do Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Nova Esperança (HUNE)



Dr. Charles Saraiva Gadelha

Médico Cardiologista – Preceptor do Programa de Residência Médica em Cardiologia do Hospital Universitário Nova Esperança (HUNE)



Dr. Carlos André de Souza e Silva
Médico Cardiologista

A EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA OBESIDADE DE 2021

A 2022

RESUMO

A obesidade é uma enfermidade crônica evidenciada pela aglomeração excessiva de gordura no corpo. Este estudo estabeleceu como objetivo descrever e analisar os principais medicamentos receitados para o tratamento da obesidade, debatendo os pontos que levam à demanda do uso da Semaglutina, ou de outros medicamentos associados a ela. Foi utilizado o método de levantamento bibliográfico com o auxílio de variáveis qualitativas nominais e quantitativas contínuas. Os dados foram analisados descritivamente por meio de frequências absolutas e percentuais para as variáveis nominais categóricas e das medidas: média e desvio padrão, mediana e os percentis 25 e 75 para as variáveis quantitativas. Para a comparação entre as três avaliações em relação ao peso do paciente foi utilizado F (ANOVA) para medidas repetidas e no caso de diferença significativa foram utilizados os testes de comparações múltiplas de Bonferroni. Para comparação entre duas categorias foi utilizado o teste t-Student com variâncias iguais ou o teste de Mann-Whitney. No Brasil, os medicamentos registrados para o tratamento da obesidade, são raros: Liraglutida, Sibutramina, Orlistate e, por último, a Anvisa liberou o Semaglutida. Todos eles agem no controle do apetite e são determinados a abreviar a absorção de gordura pelo organismo. Embora os avanços na compreensão da obesidade tenham possibilitado a identificação de novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de fármacos mais eficazes e seguros, os medicamentos contra esse distúrbio ainda são insuficientes. O sucesso do tratamento da obesidade requer a adaptação da terapia a cada paciente em particular, de acordo com as doenças associadas, como diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, complicações cardiovasculares. O estudo mostrou que a semaglutida é eficaz e segura em pacientes com DM2 e IRC, com reduções significativas da glicemia e de peso e tem efeito nefroprotetor com boa tolerabilidade e segurança, visto que traz perda de peso devido à diminuição do apetite e desejos por comida, melhor controle da alimentação e menor preferência relativa por alimentos gordurosos e densos em energia. Sendo a obesidade uma doença multifacetada e crônica, a manutenção da perda de peso requer um tratamento abrangente, com fármacos associados ou não, que deve ser seguido por longo tempo e sob supervisão médica contínua para evitar recaídas e efeitos nocivos à saúde.

Palavras-chave: Obesidade. Semaglutida. Segurança.

THE EVOLUTION OF DRUG TREATMENT OF OBESITY FROM 2021 TO 2022

SUMMARY

Obesity is a chronic disease that is manifested by the excessive accumulation of fat in the body. This study aimed to describe and analyze the main drugs prescribed for the treatment of obesity, discussing the points that lead to the demand for the use of Semaglutin or other drugs associated with it. The bibliographic survey method was used with the help of nominal and continuous quantitative variables. Data were analyzed descriptively using absolute frequencies and percentages for nominal and measured categorical variables: mean and standard deviation, median, and 25th and 75th percentiles for quantitative variables. For the comparison between the three values in relation to the patient's weight, F (ANOVA) was used for repeated measures and in the event of a significant difference, Bonferroni's multiple comparison criteria were used. To compare the two categories, the student's t-test was used with the same variances as the Mann-Whitney test, Anvisa launched Semaglutide. All of them act on appetite control and are determined to shorten the absorption of fat by the body. Although advances in the understanding of obesity have made it possible to identify new therapeutic targets for the development of more effective and safer drugs, drugs against this disorder are still insufficient. The successful treatment of obesity requires the adaptation of therapy to each patient, according to associated diseases, such as diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular complications. The study showed that, when used weekly, semaglutide is effective and safe in patients with DM2 and CRF, with significant reductions in blood glucose and weight, and has a nephroprotective effect with good tolerability and safety, since it causes weight loss due to decreased blood sugar, appetite and food cravings, better control overeating, and a lower relative preference for fatty and energy-dense foods. As obesity is a multifaceted and chronic disease, weight loss maintenance requires a comprehensive treatment, with or without associated drugs, which must be followed for a long time and under continuous medical supervision to avoid relapses and harmful health effects.

Keywords: Obesity. Semaglutide. Safety.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Variáveis qualitativas nominais da amostra pesquisada	25
Tabela 02: Uso dos medicamentos associados	25
Tabela 03: Estatísticas do peso no grupo pesquisado	26
Tabela 04: Estatísticas das diferenças absolutas do peso (perdas) entre as avaliações	27
Tabela 05: Estatísticas das diferenças percentuais do peso (perdas) entre as avaliações	27
Tabela 06: Média das diferenças absolutas segundo o sexo	27
Tabela 07: Média das diferenças absolutas segundo a faixa etária do pesquisado	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Problemas causados pela obesidade	11
Figura 02: Média do peso segundo a avaliação	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	8
2.1 GERAL	8
2.2 ESPECÍFICOS	9
2.3 JUSTIFICATIVA	9
2.4 QUESTÃO PROBLEMA	9
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 OBESIDADE	10
3.2 O USO DO SEMAGLUTIDA COMO MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E COMO AUXILIAR NA PERDA DE PESO	16
3.2.1 A Semaglutida (Ozempic).....	19
3.3 ENDOCRINOLOGIA E OBESIDADE	10
4 METODOLOGIA.....	24
4.1 MÉTODO.....	27
4.2 RESULTADOS.....	27
4.3 ANÁLISE E DISCUSSÃO	27
5 CONSIDERAÇÕES	33
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Este estudo traz algumas reflexões sobre os costumes alimentares, o sobrepeso e a obesidade, além da utilização de medicações indicadas para a perda de peso. Nessa continuidade, aborda-se a abrangência da ciência sobre a população com obesidade e os elementos de risco que concorrem para um resultado efetivo ou não, com a consequência de medicações ou para sanar comorbidades que aparecem junto a esta doença, ou para um maior esclarecimento sobre as complexidades e as sequelas que acontecem com as medicações utilizadas para esse emagrecimento, como a recém semaglutida aprovada pela Anvisa, ou outras medicações já utilizadas. Assim, foi feito um levantamento Estatístico do perfil medicamentoso da situação encontrada, atualmente, a esse respeito.

A obesidade é uma enfermidade crônica evidenciada pela aglomeração excessiva de gordura no corpo. Considera-se um indivíduo obeso, quando seu índice de massa corporal (IMC) é igual ou maior a 30 kg/m². A abundância de peso encontra-se presente em 60% da população no Brasil e continua crescendo. Na atualidade optar por algum medicamento para tratar essa enfermidade são escassos, e normalmente o usuário não se sente bem, assim como a maioria dos indivíduos obesos. Em razão de tal situação, a prescrição de medicamentos fora dos rotulados, surge como opção, necessitando ser efetivada de maneira individual para cada paciente.

Somente no Brasil, em torno de 20% da população é obesa. Este excedente de peso encontra-se em 60% dos brasileiros adultos, segundo o IBGE tais estatísticas estão aumentando em todas as faixas etárias (BVS – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). A Organização Mundial da Saúde (OMS), considera que em torno de 4 milhões de pessoas morrem todos os anos com seqüela de doenças motivadas pelo excesso de peso. Além disso, a obesidade é um complicador de outras doenças como as cardiovasculares, diabetes e inclusive alguns tipos de câncer (CURY, 2021).

Dentre os fatores da obesidade, conseguimos indicar diferentes causas, sendo eles econômicos, ambientais, biológicos, culturais, sociais, e políticos, acerca do indivíduo ter carência ou capacidade nula de intervenção. Por outro lado, encontra-se a relação com a má alimentação, sedentarismo e maneira atual de se viver. A sustentação do tratamento encontra-se ligada a transformações na atitude de vida, como dieta e exercícios, associado ao uso de medicamentos. Porém, há a percentagem de pacientes que não conquista efeitos satisfatórios com referências conservadoras alta (ABESO, 2021).

Atualmente, no Brasil, os medicamentos registrados para o tratamento da obesidade, são raros: Liraglutida, Sibutramina e Orlistate e por último a Anvisa liberou o Semaglutida. Todos eles agem no controle do apetite e alguns buscam levar o organismo a abreviar a absorção de gordura. Contudo, medicamentos autorizados para outras designações estão sendo amplamente prescritos.

No meio médico, estuda-se o aspecto abrangente das ciências da natureza, considerando o que diz a Lei de Lavoisier, “na natureza nada se cria nem se copia, tudo se transforma”. Tendo em vista esse pensamento, seria errôneo arrazoar que a concepção de uma droga - um complicado composto químico – se restringiria somente a uma função, podendo ser adaptada para mais uma finalidade, depois de estudos e revisões.

Dessa forma, quando a Anvisa aprova um medicamento com sendo para uma função estabelecida, este não quer dizer que seja a única utilidade possível, havendo a possibilidade de ser em seguida ajustado para faixas etárias diferentes, para outras comorbidades e inclusive ter o seu uso restrito. Utilizá-lo não é impedido, contudo é efetivado por conta e risco do médico que fez a prescrição, não se caracterizando – teoricamente – como erro médico, tendo seu potencial baseado em ênfases de estudos que ainda não foram regulamentados, sendo sua utilização adaptada e individualizada para cada (ANVISA, 2021).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Tornando-se a obesidade, uma adversidade de saúde que se encontra em estado de crescimento no Brasil, este estudo tem como objetivo descrever e analisar os principais medicamentos receitados para o seu tratamento, debatendo os pontos que levam a demanda do uso da Semaglutina, ou de outros medicamentos associados a ela.

2.2 ESPECÍFICOS

- Averiguar a importância do uso de medicamentos no tratamento da obesidade.
- Identificar a necessidade do uso de fármacos no tratamento individualizado ao paciente associado a outra medicação.
- Discorrer sobre a atuação do endocrinologista no acompanhamento do paciente com o tratamento com Semaglutida ou outros associados.

2.3 JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma doença patológica em todo o mundo e a cada ano, a população afetada aumenta, o que é um fator de alto risco. Por esse motivo, o tratamento farmacológico desempenha um papel crucial no estado da saúde pública e seu avanço e pesquisa são de vital importância para o desenvolvimento de novos medicamentos eficazes que não coloquem em risco a saúde do paciente.

Também a ponderação a respeito do uso de medicamentos, no tratamento da obesidade, detém propensões dos mais diferentes sentidos envolvidos nesse processo, partindo do órgão regulatório, médico, paciente e a área de Endocrinologia. Sendo considerável que se atenha aos riscos imprevisíveis bem como aos benefícios dessa prática, como também a necessidade do seu uso. O Intuito foi de granjear atenção para o tema, procurando indicar a melhor maneira de execução dessa práxis, buscando a segurança e bem-estar do usuário seja o maior propósito. Justificando, assim, nosso interesse pela temática escolhida.

2.4 QUESTÃO PROBLEMA

A pesquisa tem como pergunta problema ou questão norteadora: Como devem ser indicados os medicamentos para a obesidade, e quais efeitos podem acontecer quando acompanhados por mais de um dos fármacos?

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 OBESIDADE

A obesidade se constitui como uma epidemia global do século XXI, é uma doença duradoura, qualificada fundamentalmente pela acumulação exorbitante de gordura corporal. Pesquisas salientam que as circunstâncias são preocupantes, visto que os frutos das decorrências da obesidade podem intervir rigorosamente nas condições do bem-estar global da população. De acordo com Amann, Santos e Gigante (2019), encontra-se agregada também às estatísticas crescentes de mortalidade.

No Brasil a percentagem de pessoas obesas em idade adulta transpôs os 12,2%, registrados em 2010, alcançando o patamar dos 26,8%, em 2019. Concomitantemente, a magnitude da população adulta com excesso de peso passou de 43,3% para 61,7%, caracterizando aproximadamente dois terços dos brasileiros. Em outras palavras, presentemente uma em cada quatro pessoas acima de vinte anos é obeso, e mais da metade da população aponta para as condições de sobrepeso (BRASIL, 2019).

Os indicadores, previnem que, lamentavelmente, há uma demora tanto de investimentos das políticas públicas em saúde direcionadas para a terapêutica da obesidade, como de politização em evitar que pessoas saudáveis, com peso normal tornem-se obesas, levando-se em conta que a doença é crônica, altamente qualificada em *bullyings*, mal avaliada e não sendo suficientemente explicada (subtratada).

Há um conceito simplista, um destes afirma que medicação que suscita a perda de peso é arriscada, tem também uma certa resistência na forma como se faz o tratamento farmacológico, pertencente às drogas antiobesidades foram condenadas por parte das agências regulatórias. Porém também, permanecem condutas díspares no tratamento das pessoas com problemas de obesidade, no entanto o nível de aquiescência entre as diretrizes clínicas sobre a forma melhor de tratar de pacientes com sobrepeso e obesidade não se encontra transparente na atenção primária de saúde e em outras áreas do cuidado (SEMLITSCH, 2019; RUBINO et al., 2020).

Na fisiopatologia (estudo das funções do organismo, seus órgãos e estruturas, no decorrer de uma doença, buscando entender a causa, a evolução), da obesidade identifica-se a abrangência de diversos autores de risco que ligados um com o outro cooperam para a exacerbação dos sinais e manifestações além da indução nos indivíduos, como os distúrbios

neuroendócrinos, fatores genéticos, fisiologias de procedimentos, hábitos e condutas sociais que simultaneamente reproduzem no acúmulo da gordura corporal e nos desenlaces insalubres ao organismo. Importante salientar que a superabundância de gordura corporal se encontra de modo direto relacionada com o aumento do acúmulo de gordura no fígado, reverberando ainda que em outras comorbidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, igualmente relacionadas ao aumento da mortalidade, e afetando toda a parte operacional e harmoniosa do corpo, sendo a beleza o menor dos problemas, além dos sociais e dos psicológicos (BRAY, 2018; PACCOSI et al., 2020).

O diabetes mellitus (DM) é uma doença caracterizada pelo aumento da glicemia, no caso da DM2, esse aumento está relacionado com o desenvolvimento de resistência a ação periférica da insulina. As classes terapêuticas dos antidiabéticos empregados no controle de níveis glicêmicos são : medicamentos que aumentam a secreção de insulina (sulfonilurías e metilglinidas), que não interferem na secreção de insulina (acarbose, metformina e pioglitazona), aqueles que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose (gliptinas e análogos do GLP-1) e os que provocam glicosúria.

Na figura 1, pode-se observar os vários problemas causados na saúde do indivíduo obeso, juntamente com a DM tipo 2.

Figura 01: Problemas causados pela obesidade



Fonte: <https://sp.unifesp.br/biofisica/noticias/diamundial-obesidade-2021>

É importante frisar que o DM2 é uma doença relativa a vários fatores, como genéticos e ambientais, dieta e sedentarismo. Essa é a categoria predominante de diabetes mellitus, atribuída a cerca de 95% dos casos. Os tecidos periféricos apresentam relutância à ação da insulina, assim, há insulina sendo revelada no organismo, porém, ela não exerce de forma correta seu papel, acarretando o aumento da glicemia. Com o transcorrer do tempo, pode existir atenuação na produção de insulina. A DM2 comumente encontra-se anexa a outros problemas de saúde, como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e obesidade (SBD 2017; KANE et al., 2021).

A terapêutica para os dois tipos de diabetes mellitus é dessemelhante, por isso, é considerável distinguir os tipos da doença. Na DM1, não existe a produção de insulina, a terapêutica versa sobre a utilização desta, visto que, na DM2, são aproveitados medicamentos hipoglicemiantes orais, utilizando-se ou não a insulina. Os tratamentos utilizados na DM2 envolvem o uso de hipoglicemiantes por via oral e insulina (SBD, 2017).

Os medicamentos que mais ofereceram um melhor suporte para a saúde e qualidade de vida dos indivíduos obesos foram: hipoglicemiantes orais (glifage, glifage xr, xigduo, metformina, glimepirida, aradois e trayenta), antihipertensivos (enalapril, ablok plus, losartana, AAS), antidepressivos (duloxetina, sertralina, alprazolam, clonazepam e venlafexina) e hipocolesterolemiantes (atorvastatina, sinvastatina, ciprofibrato e rosuvastatina) (DE LA FLOR, 2021).

O procedimento, a diligência, a transformação da variação no estilo de vida mediante dietas e o aumento de atividade física nem sempre é eficaz. Muitas vezes, a pessoa volta a engordar o que perdeu, ou a maior parte dos pacientes desiste da dieta e dos exercícios físicos. Nessas circunstâncias, o tratamento farmacológico vem a ser eficaz na luta contra a obesidade, visto que o obeso tem que ser submetido a um tratamento com intervenção medicamentosa para alcançar melhores resultados. Nesse caso, associado a uma dieta e à atividade física o medicamento ajuda a manter esse resultado em longo prazo (BRASIL, 2016).

A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2017) registrou que uma pessoa deve ser apontada como obesa quando o Índice de Massa Corpórea (IMC) for igual ou superior a 30kg/m², percentualidade de gordura ou circunferência abdominal. Classificando-se como obesidade grau 1, quando o IMC for entre 30 e 34,9 kg/m², obesidade grau 2 IMC entre 35 e 39,9 kg/m² e obesidade grau 3 grave (mórbida) IMC \geq 40 kg/m² (OLIVEIRA; VENCIO, 2019).

É importante enfatizar que o IMC alto se refere às altas taxas de mortalidade e morbidade, afora de ser um autor de risco para infinitas patologias crônicas, dentre elas

ressaltam-se doenças cardiovasculares, renal crônica e diabetes mellitus, perante isso, indicadores do IMC devem ser levados em consideração as anamneses de perigo clínico futuro quando os pacientes forem obesos (REGES et al., 2020).

Assim sendo, o predomínio da obesidade ampliou-se nas últimas décadas, advertindo que este nem é um predomínio restrito a classes econômicas, é uma enfermidade de manifestação pública abrangendo base genética e ambiental que concerne a população como um todo. Com os ambientes compelindo e favorecendo o aumento do pronto acesso a disponibilidade e acessibilidade da alimentação hipercalórica, de fácil acesso e desequilibrando, um ao outro com a maior oferta de comercialização destas mercadorias, existindo por causa disso, uma linha suave entre fator genético em intercâmbio com o ambiente. Especialistas anuem que uma das causas básicas do sobrepeso e da aversão energética está entre calorias consumidas e gasta. Outro culpado é o estilo de vida inativo, originando um aumento do procedimento sedentário alterando a redução da atividade física (YONEMOTO, 2017; MOHAMMED, et al. 2018).

Do mesmo modo, a deficiência e a constância do peso na obesidade não é um jeito de agir, a lógica da concepção atual em que o corpo começa a perceber a perda do peso ele move-se na presença da deficiência calórica acrescentando sua fome e diminuindo a saciedade, sendo parcial a volta do peso de origem, é um mecanismo, que precisa de esforços diários e métodos sucessivos, tanto no processo calórico como nos modos de mudar, de hábitos e estilos de vida, conjuntamente sujeitos a transformação a longo prazo. Tentar realizar impreterivelmente uma autodisciplina, para alcançar as razões pelas quais nos alimentamos como: padrões sociais e culturais, fome, ansiedade, estresse, tédio entre outras causas em se tem vontade de comer desbragadamente o tempo todo (HINTZE et al., 2017).

Em seguida, as ideias são reprimidas, pelo tumulto entre o tratamento da obesidade e o tratamento estético, onde o constrangimento e a influência de falações conferindo o excesso de peso, ao encargo pessoal que avigora um histórico consagrado baseado em suposições e a amostra básica, de tal abordagem baseadas em crenças e julgamentos pessoais podem afetar a qualidade do atendimento para pacientes obesos, mesmo com os tendo os melhores propósitos em ministrar atendimento de alta qualidade. Faz-se necessário um ânimo das personalidades envolvidas para requerer empreendimentos educativos, regulamentados legalmente destinados a acautelarem o excesso de peso (TAROZZO et al., 2020).

Portanto, com o objetivo de atuar como endocrinologista e em equipes de saúde queremos assegurar benefícios na qualidade de vida e nos serviços prestados. Nessa perspectiva, permanecem diversos meios utilizados e se tratando de funções psicológicas que

podem beneficiar o arrolamento destes profissionais com o paciente, o elo é um deles, perceber que é uma doença difícil, por conseguinte tendo atitudes mais positivas e empáticas, acrescentar táticas de comunicação. Porquanto, o tratamento farmacológico se faz necessário quando as táticas de dietas e exercícios físicos não são satisfatórias para danos ou sustentação de resultados já obtidos, anexo a modificação da atitude de vida resultando na redução de peso, ainda que limitado e pouco seguido por causa dos riscos e dos efeitos colaterais (GUDZUNE, 2014; MOTA, et al., 2014).

Com efeito, a irracionalidade e episódio de consumo de determinadas medicações apresentaram fatores negativos, um exemplo são os medicamentos com ações calóricas, que acionam o sistema simpático, já que ao promover a termogênese há um acréscimo tanto da frequência cardíaca como da pressão arterial. Determinados exemplos: Dinitrofenol está relacionado com hipertermia e colapso cardiovascular, fenilpropanolamina pertinente a acidente vascular cerebral, aminorex originou hipertensão pulmonar, efedrina elevou a pressão arterial, ou seja, estas medicações que crescem o metabolismo têm uma alta ameaça de efeitos colaterais inadmissíveis.

Há outras medicações que foram proibidas sem ter ação termogênica como os medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central conhecidos como Inibidores de Apetite, um dos efeitos colaterais mais conhecidos desta classe são dependência, o paciente se torna dependente da medicação, a compulsão alimentar que é a ingestão descontroladamente de comida e o efeito rebote que é a recuperação do peso eliminado, podendo ganhar o dobro do peso já eliminado. Alguns exemplos: a fenfluramina associada a risco de valvopatias, o rimonabanto ligado a efeitos psiquiátricos, incluindo comportamento suicida, e mais recentemente a sibutramina foi proibida na Europa, nos Estados Unidos e em outros países, devido ter um pequeno efeito indireto em pacientes com histórico de doença cardiovascular, porém ainda é permitida e usada no Brasil (COLMAN, et al., 2012; HALPERN; HALPERN, 2015; ONAKPOYA, et al., 2016; RUBAN et al., 2019; PACCOSI et al., 2020).

Perante os exemplos expostos devemos nos atentar para o perfil de segurança dos medicamentos, não se pode generalizar e afirmar que toda droga antiobesidade seja prejudicial, pois todas têm mecanismo de ações diferentes, qualquer medicação pode ter efeito colateral, mas aquelas estudadas em estudos clínicos e aprovadas, passadas por um profissional habilitado sempre serão mais seguras. Obesidade é condição perigosa e epidêmica, com fisiopatologia complexa e o uso de medicamentos a curto prazo se mostram ineficaz, pois uma doença crônica requer um tratamento contínuo, algumas medicações só funcionam enquanto se usa, o que é correto, afinal elas não curam, apenas controlam a doença, assim como outras doenças

metabólicas como diabetes, hipertensão as quais se usam medicamentos em longo prazo ou até mesmo de uso contínuo (HALPERN; HALPERN 2015; ONAKPOYA, et al., 2016; RUBAN et al., 2019; PACCOSI et al., 2020).

Uma das apreensões ao escolher um antidiabético oral, é o seu anteparo para proteção renal e cardiovascular. Os inibidores da SGLT2 são contraindicados para insuficientes renais, já os inibidores da DPP-4 demonstraram ser seguros nos estudos realizados a curto prazo, não existindo informação momentânea nos seus efeitos a longo prazo. Neste momento são comercializados tanto na Europa como nos Estados Unidos e agora no Brasil, (com sua liberação pela ANVISA, em 2021) três fármacos inibidores da SGLT2: dapaglifozina, canaglifozina e empaglifozina (KANE et al., 2021).

O termo *off-label* é usual para se aludir a medicamentos que constituíram desenvolvimento para uma sugestão terapêutica que não fazem parte de bula, não ocorreram testes, e nem gozaram de registro aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como a semaglutida até 2020 (de 2021 para cá, a ANVISA liberou sua utilização). antes eram prescritos e recomendados para outros fins terapêuticos atípico dos que foram aprovados e registrados.

Qualquer medicamento que é patenteado recebe antes a aprovação da ANVISA através de estudos clínicos e comprovação científica. Quando não há evidências científicas, e garantia da eficácia do medicamento a receita é de total responsabilidade do médico, que seguido a anamnese efetiva e o bom senso entre os benefícios terapêuticos ambicionados em virtude de prováveis efeitos colaterais, de forma a oportunizar um parecer eticamente seguro para o paciente, assim como se resguardar em face de sua conduta clínica (SILVEIRA, 2019; AGUIAR; SILVA, 2020).

Nesse contexto, pode-se se explorar o uso da Semaglutida no tratamento para perda de peso, analisando este fármaco de ação periférica no controle da perda de peso, estando em evidência o baixo índice de efeitos colaterais dos análogos do GLP1 no tratamento da obesidade e apresentar a importância do médico no cuidado com o paciente que usa essas drogas. (WRIGHT; ARODA, 2020).

A superioridade dos estudos acareados entre a metformina, os inibidores da DPP-4 e do SGLT2, evidenciaram que os inibidores do SGLT2 são mais eficazes na redução da HbA1c e na diminuição do peso. Como já mencionado a patologia da diabetes encontra-se alusiva com o advento de obstáculos micro e macrovasculares, por isso, leva-se em conta a escolha do fármaco além de sua disponibilidade de controlar os valores glicêmicos seja cardioprotetor. Com efeito, os grandes obstáculos e causa de morte em pacientes diabéticos são os transtornos

cardiovasculares, a utilização de um antidiabético oral é capaz de amortizar este risco sendo evidente um bom ajuste. Os inibidores da SGLT2 e os afins do GLP-1 manifestaram-se como um benefício neste tipo de complicações (EMA, 2021).

Este tópico se refere ao Semaglutida, produzido para diabetes mellitus tipo 2, e presentemente para tratar a obesidade. Percebeu-se, que pacientes que utilizavam essa droga para controle glicêmico, apresentavam uma redução do apetite, constituindo-se grande perda na manutenção do peso. A influência no estilo de vida e a farmacoterapia são os avanços importantes para a perda de peso. Portanto enfatiza-se a aplicabilidade, e o baixo índice de sequelas colaterais da Semaglutida para a obesidade não somente na perda, mas na conservação do peso perdido (BRUNTON et al., 2020).

Resumindo, realiza-se de forma concernente o desempenho de uma equipe multidisciplinar avaliando e acompanhando o paciente conforme sua necessidade clínica e seu perfil individual. Um modelo disso vem acontecendo com o endocrinologista, que tem exercido um importante papel na Atenção Primária de Saúde e Assistência ao Obeso, contribuindo para a redução da obesidade. Cabe a esse profissional fazer uma triagem completa do paciente para posteriormente inclui-lo em um plano de tratamento. Realizar tanto na escolha da medicação como na instrução do paciente caso aconteça eventos adversos e interação medicamentosa, preconiza aos pacientes sobre as instruções de administração, possibilidades terapêuticas e possíveis efeitos colaterais, proporcionando assim, uma melhor resposta terapêutica e continuação do tratamento por meio de sua intervenção, médica e educacional (ALLENDE et al., 2016; HUGHES et al., 2017; KANE et al., 2021).

3.2 O USO DO SEMAGLUTIDA COMO MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E NA PERDA DE PESO

A Semaglutina é um fármaco da categoria dos incretinomiméticos (medicamentos peptídeos que mimetizam várias das ações do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e têm demonstrado reduzir níveis de hemoglobina glicada (A1C) em pacientes com DM2), um sintético semelhante a incretina GLP-1, que acresce a produção de insulina e redução do glucagon. Vem demonstrando efeitos extraordinários no controle do peso corporal e glicemia, sendo eficiente na diabetes tipo 2. Seu método é similar à liraglutida, que é parecido com a incretina GLP-1 (KUSHNER et al., 2020). Portanto como a liraglutida, citada com antecipação,

a semaglutida age fazendo uso dos mesmos receptores GLP-1, localizados nas membranas plasmáticas de células beta pancreáticas, pulmão e SNC (NERES et al., 2019).

Em um estudo aleatório efetivado no Canadá, o foco foi a terapia da Semaglutida para diabetes tipo 2, foi debatido o aperfeiçoamento da possibilidade de riscos cardiovasculares, incluindo hiperglicemia, obesidade, hipertensão e dislipidemia. Iniciou-se com dosagem de Semaglutida de 0,25 mg, uma vez por semana por 4 semanas, em seguida a 1,0 mg uma vez por semana se preciso for maior controle glicêmico. A opção da dosagem passo a passo transforma risco de eventos adversos gastrointestinais, não obstante ocorra náuseas, vômitos e diarreia comuns no início da terapia (GOLDENBERG et al., 2019).

Foi asseverado que o acréscimo da Semaglutida como agente anti-hiperglicêmico na diabetes tipo2 oferta uma forte redução da hemoglobina glicada e perda de peso, por meio de uma variedade de terapias de fundo. Como também a proteção cardiovascular, da dose semanal apropriada, pode ter um possível benefício cardiovascular, nos indivíduos com doença cardiovascular já estabelecida. Sendo aproveitado num prenúncio de pacientes com diabetes tipo 2, em prevenção primária e secundária, como monotopia com dieta e exercício se a metformina for inapropriada, ou utilizada como um suplemento de primeira linha à metformina ocasionalmente ou como suplemento à metformina mais sulfonilureia ou insulina basal (GOLDENBERG et al., 2019).

Além do mais, outras decorrências que o medicamento proporciona incluem o esvaziamento gástrico; diminuição da Albuminúria e redução da inflamação renal. (VIKAS, 2020). Comparativamente com a Liraglutida, que evidencia um efeito benéfico em relação ao sistema cardiovascular, incluindo enfarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, bem como a morte por doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em referência ao placebo, em pessoas com risco cardiovascular elevado (KNUDSEN et. al, 2019).

Na fisiopatologia da obesidade, identifica-se a abrangência de risco que associadamente cooperam para a gravidade dos sintomas e das implicações nos indivíduos, como os distúrbios neuroendócrinos, motivos genéticos, do metabolismo e comportamentais, aprendizados e costumes sociais que ligados refletem no acúmulo da gordura corporal e nos resultados metabólicos insalubres ao organismo. É considerável salientar que a gordura corporal em demasia está diretamente relacionada com o acréscimo de acumulação de gordura no fígado, refletindo inclusive em outras associações de doenças como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, que se relacionam ao aumento da mortalidade. (GOMES; TREVISAN, 2021).

O tratamento, o cuidado, e alteração no estilo de vida via intervenção dietética e acréscimo de atividade física é inútil na maior parte dos pacientes. Nesse contexto, o tratamento farmacológico é mais conveniente no combate a obesidade, visto que, o obeso deve submeter-se a um tratamento com ação medicamentosa para chegar em melhores resultados, associando a dieta e a atividade física amparando a manutenção desse resultado em longo prazo (OLIVEIRA; VENCIO, 2019).

O vocábulo *off-label*, é empregado para fazer referência a drogas desenvolvidas para uma sugestão terapêutica que não é de conhecimento em bula, não foram comprovados através de testes, e só recentemente obtiveram seu registro aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sendo receitado e indicados para outras situações terapêuticas antes de serem aprovados e registrados. Cada fármaco registrado é auferido antes pela ANVISA por intermédio de estudos clínicos e comprovação científica. Quando não há constatação de pesquisa, a segurança e garantia da eficácia do medicamento e sua prescrição é de total responsabilidade do médico, que após a anamnese efetua a avaliação entre as benfeitorias terapêuticas desejadas perante os efeitos colaterais admissíveis, de forma a assegurar uma decisão probo e segura para o paciente, assim como para se preservar perante a conduta clínica (SILVEIRA, 2019; AGUIAR; SILVA, 2020).

A Semaglutida, faz parte dos medicamentos conhecidos como similar ao do GLP-1, atua como concorrente do receptor do GLP-1, que é um hormônio fisiológico autorizado no trato gastrointestinal, este amplia a excreção de insulina e dificulta a produção hepática de glicose. A atuação na glicemia e as decorrências no apetite são moderados pelos receptores de GLP-1 no pâncreas e no cérebro. A Semaglutida certifica supremacia se comparada a outras intervenções em tratamentos injetáveis da sua classe. A sua estrutura de ação circunda um atraso no esvaziamento gástrico, diminuindo assim o peso por meio da carência calórica, envolve uma redução do apetite de uma forma geral, além de abreviar a opção por alimentos com alto teor de gordura. Os receptores do GLP-1 além disso têm efeito sobre as gorduras plasmáticas, reduzindo a pressão arterial sistólica e a inflamação (WRIGHT; ARODA, 2020).

Conhecida pelo nome comercial de Ozempic, é indicada com a finalidade de tratar de adultos com diabetes mellitus tipo 2, auxiliando na dieta e exercícios físicos, é apresentada na forma de solução injetável de 1,34mg/mL composto de aplicação preenchido, cada composto de aplicação contém 1,5ml e libera doses de 0,25mg e 0,5mg, sendo injetada uma vez na semana. A dose inicial é 0,25mg, depois de quatro semanas, a dose deve ser aumentada para 0,5mg, após quatro semanas, consecutiva a isso pode ser aumentada para 1.0mg (NOVO NORDISK, 2019).

Dos medicamentos que agem em nível limítrofe, a semaglutida apresentou uma melhor aquiescência, melhores efeitos terapêuticos e menores efeitos colaterais. Os pacientes com Diabetes mellitus 2 (DM2) não sujeitos a fiscalização, que tomam mais de um anti-hiperglicêmicos (por exemplo, a metformina adjunto a outros) para controle da glicose ou pacientes que querem estimular o tratamento da obesidade levando em consideração o potencial farmacológico de induzir a perda de peso em até 30% garantindo além disso esta manutenção do peso perdido, a semaglutida converte-se na medicação com maior eficácia terapêutica para a terapêutica contra a obesidade. É considerável que se avalie a evolução pois, observa-se que é melhor e mais eficaz para os tratamentos na luta contra a obesidade e excesso de peso (KANE et al., 2021).

3.2.1 A Semaglutida (Ozempic)

A diabetes de tipo 2 (MD2), é uma enfermidade onde o pâncreas não consegue gerar insulina satisfatória para conter a quantidade de glicose (açúcar) no sangue, ou em que o físico não obtém sucesso para utilizar a insulina de maneira eficaz. Isto provoca níveis elevados de glicose no sangue. A semaglutida (Ozempic) é mais um similar que tem a probabilidade de requerer o emagrecimento por meio de doses maiores do que as consagradas e, ainda vêm sendo estudada (BROWN et al., 2018; SRIVASTAVA et al., 2018; GILBERT et al., 2020).

A Agência Europeia de Medicamentos, complementou que os benefícios de Xigduo são excepcionais em relação aos seus riscos e o medicamento poderá vir a ser liberado para utilização na UE. A Agência considerou, que o Xigduo é satisfatório no tratamento da diabetes tipo 2 complementado pela perda de peso, sendo benéfico nos pacientes diabéticos. A Agência verificou além disso, que a administração da associação semaglutida e metformina em comprimido único propicia uma alternativa de tratamento adicional para os diabéticos tipo 2, sendo passível de melhorar a adesão ao tratamento. Porém, ainda não foi liberado o comprimido associado. Em levantamento sobre seu perfil de segurança, encontra-se em igualdade de segurança a semaglutida (ABESO, 2016).

Nas enfermidades renais, nos pacientes em hemodiálise de manutenção as opções terapêuticas até hoje são limitadas. Os agonistas do receptor GLP-1 (AR-GLP-1) contribuem para melhorar o controle glicêmico, reduzindo a hemoglobina glicada (HbA1c). Apresentam também outros efeitos benéficos: sensação de saciedade, perda de peso, aumento da natriurese, redução da pressão arterial, diminuição da Albuminúria e progressão mais lenta da doença renal diabética. No entanto, seu uso na população em hemodiálise é escasso (DE LA FLOR, 2021).

O autor acima, apresentou a eficácia e segurança da semaglutida em paciente diabético e obeso em hemodiálise incremental. Observou que a semaglutida contribui também para a preservação da função renal residual. Os agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1-RA) colaboraram para melhorar o controle glicêmico, reduzindo a incidência da hemoglobina, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica avançada em pré-diálise, de diabetes mellitus tipo 2 em tratamento com 32 UI de insulina, 3mg de repaglinida e 5mg de linagliptina diariamente, com HbA1c de 8,5% e IMC de 36,5kg/m².

Em janeiro de 2021, iniciou hemodiálise incremental com uma sessão/semana (240 min) com dialisador de tri acetato de celulose assimétrico (1,9mg) (ATA®) devido a sintomas urêmicos, controle inadequado da pressão arterial e hipercalemia moderada a grave. A creatinina sérica foi de 6,97mg/dl (taxa de filtração glomerular estimada, usando a fórmula CKD-EPI, 8,48ml/min/1,73m²), depuração de creatinina (ClCr) e ureia (KrU) medida pela urina de 24 horas de 16 e 5,84ml /min/1,73m², respectivamente. A taxa de filtração glomerular medida pela metade da soma de ClCr e KrU foi de 10,92ml/min/1,73m² e a razão albumina/creatinina foi de 3200mg/glicada (HbA1c). Apresentou também outros efeitos benéficos: sensação de saciedade, perda de peso, aumento da natriurese, redução da pressão arterial, diminuição da albuminúria e progressão mais lenta da doença renal diabética (DE LA FLOR, 2021; KANE et al., 2021).

Para otimizar o controle glicêmico, utilizou semaglutida (0,25mg/semana) adicionada ao tratamento com linagliptina e repaglinida estes foram aplicados descontinuamente. As doses foram aumentadas progressivamente até 1mg nas 12 semanas, com boa tolerância e sem episódios de hipoglicemia, e a dose de insulina foi reduzida gradativamente. Em 24 semanas, a HbA1c diminuiu 23,5%, o peso 10,2% e o IMC 10,5%. Além disso, o paciente apresentou redução de 16,4% e 12,2% na massa gorda e água corporal total, respectivamente. Em contraste, aumentou a massa magra em 14%. Por outro lado, a taxa de filtração glomerular permaneceu inalterada durante todo o período observado. No entanto, ambos os parâmetros (KrU e ClCr) apresentaram evolução diferente na aparência, aumentando e diminuindo, respectivamente. A excreção de creatinina na urina, foi normalizada a quilo de peso tendo aumentado, a de ureia permaneceu estável. Também foi observada diminuição da pressão arterial e da relação albumina/creatinina. (DE LA FLOR, 2021).

Gradativamente, o desempenho médico, vem se tornando influenciado por notícias e encaminhamentos expostos por meio dos vários canais de notícia existentes. Contudo, inúmeros dos conteúdos que se pode dispor não são baseados em evidências científicas que sejam adequadas para serem utilizadas com segurança. Uma fração ínfima é particularmente

verdadeira na área da obesidade, onde ainda permanecem discriminação, *bullyings*, e ponto de vistas distorcidos em relação ao médico, ao paciente e ao tratamento farmacológico. Diretrizes progressistas têm o *know-how* de aperfeiçoar o ajustamento da prática médica, a propriedade do atendimento, a relação eficácia de custos, agenciando um uso eficiente desses, identificando lacunas na base de evidência e áreas de novidades imperativas em pesquisa.

Além de tudo, normas bem estabelecidas reduzem dano e iatrogenia, limitam práticas impróprias, e auxiliam no resultado de uma solução e/ou desfecho de saúde melhor para o paciente, podendo até mesmo, serem empregadas como base na regulamentação de metodologia na tomada de decisão. O objetivo final é continuamente o predicado do cuidado, exercendo o melhor interesse para o paciente.

3.3 ENDOCRINOLOGIA E OBESIDADE

É importante observar que a obesidade e as doenças endocrinológicas têm um duplo vínculo: por um lado, certos fatores endocrinológicos produzem obesidade e, por outro, a obesidade produz alterações endocrinológicas. A obesidade está associada a anormalidades significativas na função endócrina. A hiperinsulinemia e a resistência à insulina, por exemplo, são os dois distúrbios mais conhecidos, embora seus mecanismos e significado clínico não sejam claros.

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino com secreção hormonal. O aumento da secreção de leptina, sinal de saciedade, pelo adipócito é uma alteração característica. Na obesidade há diminuição da secreção do hormônio do crescimento; essa alteração na função somatotrófica da obesidade é funcional e pode ser revertida em determinadas circunstâncias. O mecanismo fisiopatológico responsável pela hiposecreção de GH na obesidade é provavelmente multifatorial (OLIVEIRA; VENCIO, 2019).

Obesidade é, portanto, uma doença estabelecida pela acumulação descomedida de tecido adiposo corporal. Tamanho acumulação está em posição elevada acima dos níveis ideais, afetando a saúde dos indivíduos, trazendo prejuízos que abrangem mutação metabólicas, complicações respiratórias e do aparelho locomotor. No final das contas, a obesidade foi determinada somente como um fator de risco passível de se levar em conta e sujeita a variações para mortalidade precoce, taxa de incidência da doença e incompetência (BRASIL, 2016).

Todavia, em 2011, a Associação Americana de Endocrinologia Clínica, afirmou legitimamente que a obesidade é uma doença que reivindica tratamento especial e apropriado

para a perda de peso. Determina-se dislipidemia (aumento anormal da taxa de lipídios), como alguma adulteração nos níveis dos lipídios (ou lípidos) com semelhança a padrões usado como referência para um indicador de amostra populacional. As imperfeições da fisiologia lipídica, especialmente a hipercolesterolemia, têm uma intensa semelhança com a doença vascular aterosclerótica – em especial a doença arterial coronariana (DAC) – e, na hipótese de hipertrigliceridemia grave, há um acréscimo vasto no risco de pancreatite aguda (PARHOFER, 2016).

A etiopatogenia da obesidade é decisivamente complexa e de propensão e decorrente de uma combinação de fatores, consequência da influência mútua de diversos fatores genéticos, ambientais e hormonais. Esses fatores propiciam uma diferença energética levando a deposição de gordura em excesso no tecido corporal.

Em conformidade com o empenho global que advém da obesidade e de essa ser fator de risco para várias enfermidades, é premente o atendimento integral aos pacientes. Pesquisas com gêmeos mono e dizigóticos e com gêmeos adotados despontaram a extensão categórica da genética sobre a obesidade. Sabe-se que a herança genética para essa doença é poligênica. No que se refere aos fatores ecossistêmicos é peculiar o binômio acréscimo da ingesta calórica na dieta x restringimento na prática de atividade física, sendo o desequilíbrio fundamental responsável pela obesidade.

Diversos hormônios e neurotransmissores são implicados na regulação e o estudo do mecanismo fisiológico de doenças e de patologias celulares da obesidade, uma vez que a alimentação se encontra sob um controle central que deriva da atividade comedida dessas substâncias, aumentando ou diminuindo a ingesta de alimento conforme a necessidade do organismo, de tal modo um desbalanço destes mecanismos são capazes de levar à obesidade. No Brasil, informações recentes sobre ocorrência de obesidade e sobrepeso são alarmantes, 52% da população brasileira encontra-se acima do peso, enquanto 17,9% são obesos (VITAL, 2020).

O predomínio, tanto da obesidade, como do sobrepeso vem se intensificando no mundo todo, sendo considerado importante problema de saúde pública, nos países em desenvolvimento e especialmente nos países desenvolvidos, por comporem fatores de risco para diversas enfermidades, como dislipidemias, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio, diabetes mellitus tipo 2, acidente vascular encefálico, osteoartrose e determinados tipos de tumores.

A abundância e excesso de peso corporal indica possibilidade estimada por diferentes métodos ou técnicas, pesquisa de relação cintura-quadril, bioimpedância, pregas cutâneas e,

contudo, propiciamente a simplicidade em sua obtenção, a OMS estabeleceu que o diagnóstico da obesidade indica a possibilidade de ser realizado a partir do Índice de Massa Corporal (IMC), conseguido através da divisão do peso corpóreo em quilogramas (kg) pelo quadrado da estatura em metros (m) dos indivíduos. Valores de IMC acima de 25 kg/m², distinguem excesso de peso, sendo que, valores de 25 kg/m² a 29.9 kg/m² condizem com sobrepeso e valores de IMC ≥ 30 kg/m² para obesidade (VITAL, 2020).

4 METODOLOGIA

4.1 MÉTODO

Os dados foram analisados descritivamente por meio de frequências absolutas e percentuais para as variáveis nominais categóricas e das medidas: média e desvio padrão, mediana e os percentis 25 e 75 para as variáveis quantitativas. Para a comparação entre as três avaliações em relação ao peso do paciente foi utilizado F (ANOVA) para medidas repetidas e no caso de diferença significativa foram utilizados os testes de comparações múltiplas de Bonferroni.

Para comparação entre duas categorias foi utilizado o teste t-Student com variâncias iguais ou o teste de Mann-Whitney. A escolha dos testes F (ANOVA) e t-Student ocorreu porque os dados apresentaram distribuição normal e o teste de Mann-Whitney foi devido ao pequeno número (< 8) de pacientes em uma das categorias. A verificação da normalidade foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk e a igualdade de variâncias pelo teste F de Levene.

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB SPSS, na versão 25.

4.2 RESULTADOS

A idade dos 26 pesquisados variou de 23 a 63 anos, com média de 42,15 anos, desvio padrão de 12,71 anos, e mediana de 38,00 anos. A idade média dos pacientes incluídos foi de 46 anos e 76,9% deles eram mulheres.

Na Tabela 01, apresentam-se os resultados relativos às características da amostra pesquisada, ressaltando-se que: a maioria (76,9%) era do sexo feminino; mais da metade (57,7%) tinha de 23 a 44 anos e os 42,3% restantes tinham 45 a 63 anos.

Tabela 01 – Variáveis qualitativas nominais da amostra pesquisada

Variável	n (%)
Sexo	
Masculino	6 (23,1)
Feminino	20 (76,9)
Faixa etária (anos)	
23 a 44	15 (57,7)
45 a 63	11 (42,3)
Total	26 (100,0)

Na Tabela 02, se apresenta o uso dos medicamentos associados onde pode ser verificado que: o medicamento associado mais utilizado foi Glifage com 65,4% no início e 69,2% na avaliação final; cada um dos medicamentos Topiramato e Fluoxetina foi utilizado por 46,2% da amostra no início e na avaliação final 50,0% utilizava Topiramato e 38,5% Fluoxetina e os medicamentos Bupropiona e Xigduo foram citados por 26,9% e 19,2%, respectivamente, na avaliação inicial e por 30,8% e 19,2%, na avaliação final.

Tabela 02 – Uso dos medicamentos associados

Variável	Início n (%)	Final n (%)
Total	26 (100,0)	26 (100,0)
Topiramato	12 (46,2)	13 (50,0)
Glifage	17 (65,4)	18 (69,2)
Fluoxetina	12 (46,2)	10 (38,5)
Xigduo	5 (19,2)	5 (19,2)
Bupropiona	7 (26,9)	8 (30,8)

Na Tabela 3, observam-se as estatísticas do peso no grupo pesquisado por avaliação e, nas Tabelas 4 e 5, as diferenças: absoluta e percentual entre as avaliações.

Na Tabela 4, se verifica que: a média e mediana do peso reduziram com a avaliação; as médias foram 94,46 kg na avaliação inicial, 88,15 kg na 8ª semana após e 85,45 kg na avaliação na 12ª semana; as medianas foram, respectivamente: 87,20 kg, 81,00 kg e 78,80 kg. Existe diferença significativa entre os tempos de avaliação e pelos testes de comparações múltiplas se comprova diferenças significativas entre cada um dos pares de tempo.

A variabilidade expressa pelos valores do desvio padrão se mostraram reduzidas desde que as referidas medidas foram inferiores a 1/3 das médias correspondentes.

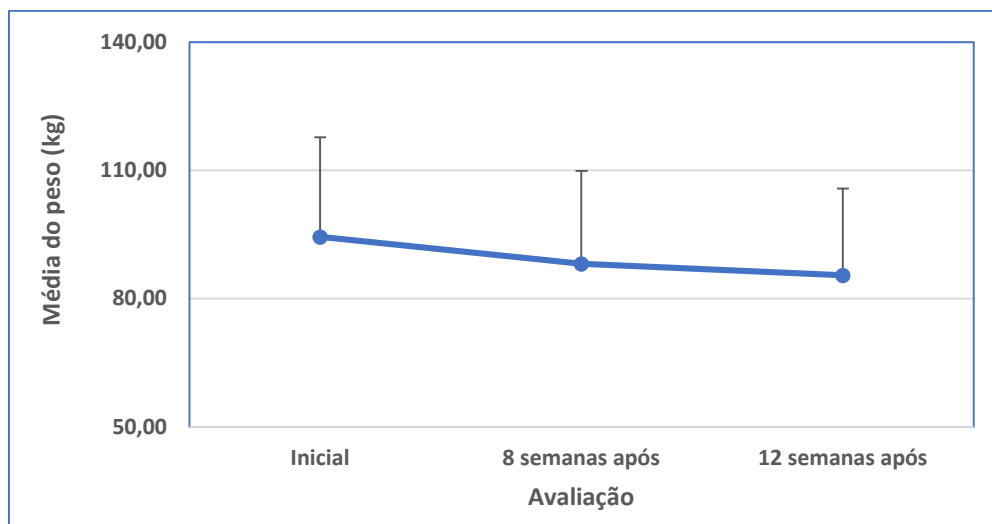
Tabela 03 – Estatísticas do peso no grupo pesquisado

Estatística	Inicial	Semanas após		Valor p
		8	12	
Média	94,46 ^(A)	88,15 ^(B)	85,45 ^(C)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
Desvio	23,28	21,71	20,34	
Mediana	87,20	81,00	78,60	
P25	80,90	74,30	71,20	
P75	108,10	98,10	95,40	

(*) Teste F (ANOVA) para medidas repetidas com comparações do teste de Bonferroni

Obs. Se as letras entre parênteses são distintas, comprovam-se diferenças significativas entre os tempos correspondentes.

Na Figura 02, observa-se a média do peso considerando-se a avaliação.

Figura 02 – Média do peso segundo a avaliação

Na Tabela 4, se verifica que a diferença absoluta entre as avaliações onde se destaca média de 6,31 entre a avaliação inicial e 8 semanas, 9,01 entre inicial e 12 semanas e 2,70 da 8ª semana para a 12ª semana.

Tabela 04 – Estatísticas das diferenças absolutas do peso (perdas) entre as avaliações

Estatística	Inicial – 8 semanas	Inicial - 12 semanas após	8 - 12 semanas após
Média	6,31	9,01	2,70
Desvio	3,17	5,40	3,16
Mediana	6,00	9,20	3,00
P25	4,40	5,60	0,80
P75	8,00	11,80	4,90

Na Tabela 05, as médias das diferenças percentuais do peso (perdas) foram 6,60% entre a avaliação inicial e 8 semanas, 9,27% entre inicial e 12 semanas e 2,87% da 8ª semana para a 12ª semana.

Tabela 05 – Estatísticas das diferenças percentuais do peso (perdas) entre as avaliações

Estadística	Inicial – 8 semanas	Inicial - 12 semanas após	8 - 12 semanas após
Média	6,60	9,27	2,87
Desvio	2,80	4,61	3,41
Mediana	6,83	10,29	3,93
P25	4,97	5,71	1,06
P75	8,01	12,64	5,21

A Tabela 06 apresenta a média das diferenças absolutas entre sexos e, entre faixas etárias.

Não foram verificadas diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os sexos para nenhuma das três diferenças calculadas, como se observa na Tabela 6.

Na Tabela 6, não foram verificadas diferenças significativas ($p > 0,05$) entre as duas faixas etárias consideradas para nenhuma das três diferenças obtidas.

Tabela 06 – Média das diferenças absolutas segundo a faixa etária do pesquisado

Intervalo tempo / estatísticas	Faixa etária		Valor de p
	23 a 44 (n = 15)	45 a 63 (n = 11)	
Entre inicial e 8 semanas	6,48	6,08	$p^{(1)} = 0,774$
Entre inicial e 12 semanas	8,80	9,28	$p^{(1)} = 0,838$
Entre 8 e 12 semanas	2,32	3,20	$p^{(1)} = 0,522$

(1) Teste t-Student com variâncias iguais.

4.3 ANÁLISE E DISCUSSÃO

O conhecimento dos complexos sinais endócrinos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético expandiu-se rapidamente desde a descoberta da leptina há mais de uma década. Os fatores que influenciam a perda de peso, bem como a manutenção da perda de peso, estão sob investigação antes das possíveis terapêuticas que possam modificá-los. Em virtude da origem neuro-humoral em que participam vários órgãos do sistema digestivo (estômago, cólon, pâncreas e adipócitos), com a produção de hormônios que participam do controle e regulação

do apetite e da inter-relação com outros hormônios, questiona-se se os gastroenterologistas deveriam ser os especialistas em obesidade, considerando-se que essa é uma doença gastrointestinal, assim como o diabetes mellitus (GOMES; TREVISAN, 2021; PUCCI & FINNER, 2017).

Muitos esforços têm sido feitos para controlar o sobrepeso e a obesidade. No entanto, e infelizmente, as evidências vêm demonstrando que só é possível alcançar uma redução de 5% a 10% do excesso de peso com mudanças no estilo de vida e comportamento alimentar, embora isso tenha vantagens para a saúde e controle de doenças. A manutenção da perda de peso é um problema sério e tem sido foco de muitas pesquisas.

Neste estudo, foram levantados dados de 26 pacientes obesos em tratamento com fármacos diversificados já aprovados, todos utilizaram Semaglutida, uma versão sintética de um hormônio natural que atua nos centros de apetite no cérebro e no intestino, produzindo uma sensação de saciedade. E se as conclusões dos pesquisadores se confirmarem, estaríamos diante do primeiro medicamento da história que se mostra eficaz contra a obesidade e todas as consequências negativas que o excesso de peso tem na nossa saúde. A idade média dos pacientes incluídos foi de 46 anos, sendo a maioria mulheres (76,9%).

Mais de um terço dos participantes que receberam o medicamento, em estudos já realizados, perderam mais de 20 por cento de seu peso no início da pesquisa, uma quinta parte do peso. Quanto aos efeitos colaterais encontrados apenas 4,5% das pessoas tratadas com Semaglutida interromperam o tratamento devido a problemas gastrointestinais (BRUNTON, 2020; WRIGHT; ARODA, 2020).

Quanto aos efeitos colaterais que foram encontrados durante esse período, os mais comuns foram náusea e diarreia, mas a maioria deles eram doenças tipicamente transitórias de gravidade leve a moderada que diminuiriam com o tempo. Apenas 4,5% das pessoas tratadas com Semaglutida interromperam o tratamento devido a problemas gastrointestinais (DE LA FLOR, 2021; KNUDSEN; LAU, 2019).

Nesse sentido, há alguns aspectos interessantes a serem destacados e comentados, conforme a seguir.

Os tratamentos atuais e emergentes para o tratamento médico da obesidade incluem medicamentos, dietas de baixa caloria e suplementos alimentares, intervenções comportamentais e até métodos endoscópicos não invasivos e cirurgia bariátrica. Além disso, há, atualmente, inúmeras drogas que estão em desenvolvimento clínico para uso em pacientes obesos. Existem novidades no controle médico da obesidade, como: a) novas drogas (Fluoxetina, Bupropiona, Xigduo, combinações de bupropiona e naltrexona, fentermina,

topiramato, Semaglutida ou outros fármacos associados); e b) procedimentos menos invasivos, como balões e bainha duodenal (EMA, 2019).

É interessante comentar que, no Brasil, o arsenal farmacológico aprovado ainda é limitado a orlistate, liraglutida e sibutramina, sendo essa última contraindicada em pacientes com fatores de risco cardiovascular. A semaglutida aprovada para o tratamento de diabetes, está atualmente liberada para o tratamento a obesidade e está disponível sob a marca OzempicR em até 1 mg de uso semanal.

Vale destacar, como já comentado, que fármacos como Topiramato e Fluoxetina, por exemplo, foram utilizados por estudo feito por Rucker et al., em 2007, mostrando que, na avaliação final, 50,0% dos pesquisados utilizavam Topiramato, e 38,5%, Fluoxetina, em associação com os medicamentos Bupropiona e Xigduo, obtendo algum sucesso no tratamento.

Já, o tratamento com semaglutida mostrou-se seguro, embora eventos adversos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) tenham sido mais frequentes com semaglutida (74% vs. 48%). Esses eventos adversos foram de intensidade leve ou moderada na grande maioria dos pacientes. Houve casos de pancreatite aguda com semaglutida (0,2%), de intensidade leve, e maior incidência de colelitíase (1,8% vs. 0,6%) (DE LA FLOR, 2021).

Existem medicamentos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) para outras indicações que mostraram a perda de peso como efeito colateral. No Brasil, esse serviço é feito pela ANVISA. A bupropiona, um agente psicotrópico usado para depressão e para auxiliar no controle do tabagismo, está associada à perda de peso moderada, variando de 4% a 5% em relação ao placebo. Da mesma forma, a metformina, um agente antidiabético, está associada a perda de peso de 4% do peso inicial em um a dois anos. Essa melhora foi significativa sempre que foi acompanhada de perda de peso.

Também a sibutramina demonstrou melhorar as complicações associadas à obesidade, como diabetes, hipertensão, dislipidemia e hiperuricemia, além de reduzir a relação cintura/quadril. O topiramato e a zonisamida, ambos anticonvulsivantes, mostraram perda de peso superior a 6% do peso inicial. Outros produtos previamente autorizados que demonstraram sua contribuição para o controle do excesso de peso, como a sibutramina (inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, bem como um fraco inibidor da recaptação da dopamina) e o rimonabant (antagonista do receptor canabinoide 1), foram retirados do mercado devido aos seus efeitos cardiovasculares e psiquiátricos (ED, 2019; SMITH; GOULDER, 2011).

Classicamente, as drogas indicadas para o tratamento da obesidade têm um mecanismo de ação central, atuando em centros hipotalâmicos relacionados ao apetite (ação anorexígena) ou com ações periféricas, retardando o esvaziamento gástrico ou interferindo na absorção de

gordura. Diante disso, De La Flor (2021) informa que algumas diretrizes e requisitos para aprovação de medicamentos para obesidade recomendam que a perda de peso deve ocorrer em um ano maior que 5% em relação ao placebo e, pelo menos, 35% de sucesso. Diversos medicamentos que estão em avaliação exigem o fator de segurança como o mais importante para aprovação.

Convém frisar que a obesidade é um grande problema de saúde pública e, embora, o tratamento ideal seja a prevenção, uma vez estabelecido, são poucos os tratamentos farmacológicos que têm demonstrado eficácia e segurança. A semaglutida, por exemplo, é um medicamento hipoglicemiante com eficácia conhecida para controle metabólico e redução de eventos CV em pacientes com DM2. É, provavelmente, o análogo de GLP-1 mais eficaz para perda de peso, e sua administração semanal representa uma opção muito interessante para o tratamento da obesidade (DE LA FLOR, 2021; ED, 2019; SILVEIRA, 2019).

A perda de peso com semaglutida no programa de pesquisa SUSTAIN em DM2 atingiu até 7 kg nos estudos com maior seguimento com a dose de 1 mg/semana, mas estudos de fase II em obesos mostraram maior poder na redução de peso com boa tolerância clínica usando doses mais altas. Além disso, a semaglutida usada semanalmente é eficaz e segura em pacientes com DM2 e IRC, com reduções significativas da glicemia e do peso e tem efeito nefroprotetor com boa tolerabilidade e segurança, visto que traz perda de peso devido à diminuição do apetite e desejos por comida, melhor controle da alimentação e menor preferência relativa por alimentos gordurosos e densos em energia (MARSO et al., 2016).

Apesar de todas as pesquisas relacionadas à busca de novos medicamentos para o controle da obesidade, deve-se considerar, inicialmente, antes de prescrever qualquer produto, que a obesidade é uma doença crônica, com fatores condicionantes psicológicos, genéticos e ambientais, de modo que um atendimento multidisciplinar deve ser escolhido, o que inclui, além dos médicos interessados e focados no tratamento do paciente obeso, o nutricionista e o psicólogo, bem como o pessoal que realiza condicionamento físico e reabilitação. Manejo dietético supervisionado, exercício físico e o apoio psicológico, juntamente com o controle médico, oferecem bons resultados (FINKELSTEIN et al., 2010).

É válido comentar que os medicamentos antiobesidade podem funcionar de várias maneiras, por exemplo, suprimindo o apetite, alterando o metabolismo ou inibindo a absorção de calorias, mas os medicamentos comumente prescritos trazem sérias preocupações com a segurança do paciente, a ponto de alguns terem sido retirados do mercado europeu, como, a sibutramina (reductil, meridia) e o rimonabant (Acomplia).

Em nosso país existem muitos produtos promovidos como eficazes para o controle de peso que carecem de estudos que comprovem seus efeitos, e até mesmo casos de toxicidade associados ao seu uso foram relatados. Por outro lado, há muita desinformação entre os profissionais de saúde sobre os medicamentos aprovados para esse fim, o que tem levado a uma ampla prescrição de tratamentos cuja indicação não é o controle de peso (por exemplo, o uso de hormônios tireoidianos) (MARSO et al., 2016). Em suma, a obesidade é uma doença multifatorial e deve ser tratada como tal, ou seja, não se trata apenas de criar um tratamento medicamentoso para controle específico de cada doença, mas também de sua capacidade de modificar vários dos distúrbios associados a ela.

Em geral, todos os medicamentos aprovados alcançam perda de peso >5% no primeiro ano de tratamento, mas os mais associados à manutenção do peso foram: liraglutida e fentermina/topiramato. Apesar disso, não há consenso sobre o primeiro medicamento de linha e, de fato, a recomendação é individualizar o tratamento com base nas comorbidades, tolerância ao medicamento, custo e disponibilidade, entre outros fatores (SRIVASTAVA et al., 2018)

Atualmente, o tratamento da obesidade não está centrado no tratamento desse distúrbio em particular, mas nas complicações que ele produz, pois não é possível conceber a obesidade sem a presença de dislipidemia, intolerância à glicose e gordura no fígado. Pelo contrário, como a obesidade faz parte da conhecida síndrome metabólica, o tratamento deve ser abrangente. Por isso, esforços estão sendo feitos para encontrar medicamentos capazes de modificar vários dos distúrbios, aumento da pressão arterial, níveis elevados de glicose no sangue, excesso de gordura corporal na cintura e níveis anormais de colesterol e triglicérides, incluindo a síndrome mencionada. Se isso for alcançado, ajudaria a reduzir custos, pois o paciente deve tomar um medicamento para cada uma das alterações sofridas. Essa tarefa não é fácil, pois, para verificar a eficácia de um medicamento, é preciso ter pesquisas com modelos animais adequados que apresentem a gama de alterações bioquímicas e funcionais, imitando a doença sofrida pelos humanos.

Vale acrescentar, em princípio, que a obesidade é uma patologia séria e complexa cuja etiopatogenia não está completamente elucidada. Os mecanismos que regulam o balanço energético são redundantes: seus mecanismos, vias, hormônios e neurotransmissores se sobrepõem. Por sua vez, convém entender que o sistema homeostático é influenciado pelos sistemas social, hedônico e de recompensa, fatores de natureza psicológica e cognitiva a ponto de, de fato, constituírem elementos de barreira para a eficácia de medicamentos destinados exclusivamente a alvos do sistema homeostático.

5 CONSIDERAÇÕES

A obesidade tornou-se um grave problema de saúde global, por isso assim como os endocrinologistas, os gastroenterologistas devem estar mais envolvidos na avaliação e tratamento dessa doença que produz múltiplas morbidades, comprometimento da qualidade de vida, diminuição da sobrevida e morte precoce. Sem dúvida, a prevenção por meio da educação nutricional e da mudança de hábitos nocivos é a estratégia mais lógica para o controle dessa doença.

Ficou evidente durante esta investigação que o conhecimento atual sobre os moduladores neuro-hormonais que se originam em vários órgãos do sistema digestivo e que regulam o apetite e a saciedade são provavelmente o alvo para o qual convergem os futuros tratamentos médicos antiobesidade. Por fim, opções endoscópicas e cirúrgicas, que têm seu lugar especialmente no controle da obesidade mórbida ou não mórbida com comorbidades associadas, e que têm demonstrado grande utilidade, podem ser complementares.

Apesar de todas as pesquisas relacionadas à busca de novos medicamentos para o controle da obesidade, deve-se considerar inicialmente, antes de prescrever qualquer produto, que a obesidade é uma doença crônica, com fatores condicionantes psicológicos, genéticos e ambientais, de modo que um atendimento multidisciplinar deve ser escolhido, o que inclui, além dos médicos interessados e focados no tratamento do paciente obeso, também nutricionistas psicólogos, bem como o pessoal que realiza condicionamento físico e reabilitação. Certamente, um manejo dietético supervisionado, o exercício físico e o apoio psicológico, juntamente com o controle médico, podem oferecer melhores resultados.

Diante disso, convém ressaltar que o objetivo inicial razoável é atingir uma perda de 10% do excesso de peso em seis meses, com o qual se obtém uma melhora considerável em relação ao controle glicêmico, hiperlipidemia e hipertensão arterial.

Destaca-se, ainda, que há uma clara associação com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (CV), o que leva a uma redução na expectativa de vida. Apesar de sua importância, entretanto, poucos têm sido os avanços terapêuticos no manejo da obesidade nos últimos anos. A semaglutida é um análogo do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) aprovado para o tratamento do DM2. Além de ter um poderoso efeito hipoglicemiante, tem demonstrado reduzir os eventos CV em pacientes com DM2 com RCV elevada e ter outra série de efeitos benéficos, incluindo a perda de peso.

O estudo destacou que o tratamento farmacológico da obesidade está passando por uma fase promissora. Novos medicamentos foram aprovados enquanto outros surgem no horizonte. No entanto, experiências regulatórias recentes sugerem que há grandes desafios pela frente em relação às novas moléculas em que o tratamento farmacológico da obesidade tem uma oportunidade renovada de ocupar o lugar que merece diante da necessidade urgente de saúde.

Em geral, os fármacos têm duas abordagens principais: modificar o metabolismo dos macronutrientes e atuar ao nível do sistema nervoso central (SNC) para modular os processos neuroendócrinos de regulação do apetite e saciedade, o que conduz à perda de peso.

Esta investigação concluiu que em adultos com sobrepeso ou obesos sem DM2, o tratamento semanal com semaglutida subcutânea, juntamente com a intervenção no estilo de vida, foi associado à perda de peso sustentada e clinicamente relevante. Entretanto, o alto custo do medicamento pode ser uma limitação para seu amplo uso na prática clínica com essa indicação.

Embora os avanços na compreensão da obesidade tenham possibilitado a identificação de novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e seguros, os medicamentos contra esse distúrbio ainda são insuficientes. O sucesso do tratamento da obesidade requer a adaptação da terapia a cada paciente em particular, de acordo com as doenças associadas, como diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, complicações cardiovasculares. Como a obesidade é uma doença multifacetada e crônica, a manutenção da perda de peso requer um tratamento abrangente, que deve ser seguido por longo tempo e sob supervisão médica contínua para evitar recaídas e outros efeitos.

Enfim, o tratamento farmacológico da obesidade está passando por uma fase promissora. Novos medicamentos foram aprovados enquanto outros surgem no horizonte. No entanto, experiências regulatórias recentes sugerem que há grandes desafios pela frente em relação às novas moléculas em que o tratamento farmacológico da obesidade tem uma oportunidade renovada de ocupar o lugar que merece diante da necessidade urgente de saúde.

REFERÊNCIAS

ABESO - Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica.

Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2021. Disponível em: <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2021/12/diretrizes-download-diretrizesbrasileiras-de-obesidade-2021.pdf>>. Acesso em> 14/01/22.

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade: Capítulo de Obesidade e sobrepeso: tratamento farmacológico, 4ª edição, ABESO, São Paulo, 2016. Acesso em: 08/03/22.

AGUIAR, M. SILVA, C. O Princípio da Beneficência como Fundamento à Prescrição de Medicamentos Off Label no Tratamento da Covid-19. **Revista Jurídica**, 2020; 5(62): 76-95. Disponível em: <http://revista.unicuritiba.edu.br/index.php/RevJur/article/view/4885>. Acesso em: 19/01/22.

ALLENDE B, et al. The pharmacist's contribution to a multidisciplinary Internal Medicine patient-care team. Seguridad del paciente: contribución de un farmacéutico a un equipo multidisciplinar en la atención al paciente de Medicina Interna. **Revista clínica española**, 216(9): 510–512, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27499226/>. Acesso em: 14/01/22.

ANVISA - **Gerência de medicamentos novos, pesquisa e ensaios clínicos**. Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos. Disponível em:

<http://antigo.anvisa.gov.br/en_us/resultado-debusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2fasset_publisher%2fview_content&_101_assetentryid=352702&_101_type=content&_101_groupid=33836&_101_urltitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-demedicamentos&redirect=http%3a%2f%2fantigo.anvisa.gov.br%2fen_us%2fresultadodebusca%3fp_p_id%3d3%26p_p_lifecycle%3d0%26p_p_state%3dnormal%26p_p_mode%3dview%26p_p_col_id%3dcolumn1%26p_p_col_count%3d1%26_3_advancedsearch%3dfalse%26_3_groupid%3d0%26_3_keywords%3dsemi%25c3%25a1rio%2bvolta%2ba%2bdiscutir%26_3_assetcateg>. Acesso em: 15/01/22.

AMANN, V. R.; SANTOS, L. P.; GIGANTE D. P. Associação entre excesso de peso e obesidade e mortalidade em capitais brasileiras e províncias argentinas. **Cad. Saúde Pública** 35 (12), 2019/Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00192518>. Acesso em: 15/01/22.

ASCON/ANVISA **Medicamentos liberados por lei trazem risco à saúde**. 2019. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-lei-q15/-ue-liberaanorexigenos-e-inconstitucional/219201/pop_up?inheritRedirect=false. Acesso em: 15/01/22.

BRASIL. Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019; Atenção Primária foi bem avaliada. **Agência IBGE Notícias Estatísticas Sociais**. 2019. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>. Acessado em: 19/01/22.

BRASIL. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica **Diretrizes brasileiras de obesidade**. 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-DownloadDiretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acessado em: 19/01/22.

BRAY, G.A. et al. The Science of Obesity Management: **An Endocrine Society Scientific Statement**. *Endocrine reviews*, 39(2): 79–132, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518206/>. Acesso em: 15/01/22.

BULASMED **Formas farmacêuticas e apresentações de Sibus, 2019**. Disponível em: <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/3464/sibus.htm>. Acesso em: 12/01/22.

BRUNTON, S.A. et al. Integrating oral semaglutide into clinical practice in primary care: for whom, when, ¿and how? **Postgrad Med**, 132(2):48-60, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32815453/> acessado em: 19/01/22.

BVS - Biblioteca virtual em saúde, Ministério da Saúde. 04/03, dia mundial da obesidade. Disponível em <https://bvsmms.saude.gov.br/04-3-dia-mundial-da-obesidade/> Acesso em: **Biblioteca virtual em saúde**, Ministério da Saúde. 04/03, dia mundial da obesidade. Disponível em <https://bvsmms.saude.gov.br/04-3-dia-mundial-da-obesidade/> Acesso em: 14/01/22.

BROWN, E.; CUTHBERTSON, D.J.; WILDING, J.P. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. **Peptides**. v. 100, p. 61-67, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29412833/>. Acesso em: 19/01/22.

COLMAN E, et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. **N Engl J Med**, 367(17): 1577-9, 2012. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1211277>. Acesso em: 19/01/22.

CURY, A. C. **Pandemia contribuiu para o aumento do número de obesos no Brasil** - portal r7, 2021 Disponível em: <<https://noticias.r7.com/brasil/pandemiacontribuiu-para-o-aumento-do-numero-de-obesos-no-brasil-23072021>> Acesso em: 15/01/22.

DE LA FLOR, J.C. Eficácia e segurança da semaglutida em paciente diabético e obeso em hemodiálise incremental. **Revista Nefrologia.COM**. Disponível *online* em 06 de outubro de 2021. Disponível em: <https://www.revistanefrologia.com/es-eficacia-seguridad-semaglutida-un-paciente-avance-S0211699521001910>. Acesso em: 08/03/22.

EMA – European Medicine Agency -Xigduo (dapagliflozina / metformina) Um resumo sobre Xigduo e porque está autorizado na EU, 13 de junho de 2019. **Science Medicines Health** EMA/425288/2019 EMEA/H/C/002672. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xigduo-epar-medicine-overview_pt.pdf. Acesso em: 08/03/22.

EMA - European Medicine Agency – Efeitos Adversos da Obesidade. **European Medicine Agency**. Disponível em: [www: Science Medicines Health](http://www.science-medicines-health.com) 2018. Acesso em: 08/03/22.

FALL, E.; CHAKROUN-BAGGIONI, N.; BÖHME, P.; MAQDASY, S.; IZAUTE, M.; TAUVERON, I.; Common sense model of self-regulation for understanding adherence and quality of life in type 2 diabetes with structural equation modeling. **Patient Educ Couns**. 104(1):171-8, 2021. DOI: 10.1016/j.pec.2020.06.023. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631647/>Acesso:17/01/22.

- FINKELSTEIN EA, BROWN DS, WRAGE LA, ALLAIRE BT, HOERGER TJ. **Individual and aggregate years-of-life-lost associated with overweight and obesity**, 18 (*Obesity* 2010), pp. 333-339.
- GOMES, H. K. B. C.; TREVISAN, Márcio. O uso do ozempic (semaglutida) como medicamento off label no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso. **Revista Artigos. Com** | ISSN 2596-0253. | Vol. 29 | e7498, p 1-7, 2021. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2021/12/Diretrizes-Download-DiretrizesBrasileiras-de-Obesidade.08/03/22>.
- GOLDENBERG, R.M.; STEEN. O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. **Can J Diabetes**. v. 43, n. 2, p. 136-145.2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30195966/>. Acesso em: 20/01/22
- GILBERT, M. e PRATLEY, R. (2020). GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. **In Front Endocrinol (Lausanne)** Apr 3; 11:178, 2020. Disponível em: doi: 10.3389/fendo.2020.00178. Acesso em: 08/03/22.
- GUDZUNE. K.A. et al. Os pacientes que se sentem julgados sobre seu peso têm menos confiança em seus prestadores de cuidados primários. **Paciente Educ Couns**, 97 (1): 128-131. 2014. disponível em: <https://acervomais.com.br>. Acesso em: 20/01/22.
- HALPERN B, HALPERN A. Por que os medicamentos anti-obesidade são estigmatizados? **Expert opinion on drug safety**, 14(2):185–189, 2015. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25529104/>. Acesso em: 14/01/22.
- ED, J. H. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: **Targets and Therapy** 10 223–234, 2019. **8º Congresso Catarinense de Endocrinologia e Metabologia**. Disponível em: www.Serviço.de.Endocrinologia.e.Metabologia.do.Hospital.de.Clínicas.da.Universidade.Federal.do.Paraná. Acesso em: 08/03/22.
- HINTZE. L, et al. Weight Loss and Appetite Control in Women. **Current obesity reports**, 6(3): 334–351, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13679-017-0273-8>. Acesso em: 19/01/22.
- KANE, M.P. et al. Controle do diabetes tipo 2 com semaglutida oral: orientação prática para farmacêuticos. *Jornal americano de farmácia do sistema de saúde: AJHP: jornal oficial da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde*. 78 (7): 556-567, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/novos-medicamentos-e-indicações>, Acesso em: 17/01/22.
- KNUDSEN, L.B.; LAU, J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. **Front Endocrinol (Lausanne)**. v. 10, n. 155, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31031702/>. Acesso em: 08/03/22
- MARTENS, P.; TITS, J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. **Eur J Intern Med**. 25:415-21, 2014. Disponível em: journal.homepage.elsevier.com/locate/ejim. Acesso em: 17/01/22.
- MARSO SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**. 2016; 375:1834-44.
- MIRANDA, C.M, CAMPOS, M. DE L. LEITE-ALMEIDA, H. Dieta, peso corporal e suscetibilidade à dor – Uma revisão sistemática de estudos pré-clínicos. **Neurobiologia da Dor**, Volume 10, agosto-dezembro de 2021, 100066. Disponível em: Elsevier <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452073X21000076>. Acesso em 14/01/22.

MOHAMMED, M.S. et al. Systems and WBANs for Controlling Obesity. **J Healthc Eng**, 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jhe/2018/1564748/>. Acesso em: 17/01/22.

MOTA, D. et al. Há irracionalidades no consumo de inibidores de apetite no Brasil? Uma análise farmacoeconômica de dados em painel. **Ciência e Saúde Coletiva**, 19(5):1389-400, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/MjCXvjbKdjm8hfwQgL4dJkz/?lang=pt>. Acesso em: 15/01/22.

NERES, M. S.; NETTO, P. A.; GUSMÃO, R.V. A liraglutida no tratamento da obesidade. **Artigo Científico - Faculdade Unidas de Campinas - Goiânia**, 2019. Disponível em: https://facunicamps.edu.br/cms/upload/repositorio_documentos/58_A%20LIRAGLUTIDA%20NO%20TRATAMENTO%20DA%20OBESIDADE.pdf. Acesso em: 15/01/22.

OLIVEIRA, J.; VENCIO, S. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. AC Farmacêutica, 2019. Acesso em: 04/02/22.

PACCOSI, S. et al. Obesity Therapy: How and Why? **Curr Med Chem**, 27(2):174-186, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/39/2/79/4922247> by guest on 04 February 2022. Acesso em: 04/02/22.

PARHOFER, K. Update on dyslipidemia **MW Fortschr Med**. 158:34-8; quiz 39, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23928724/>. Acesso em: 04/02/22.

PUCCI, A. & FINNER, N. Redução de Peso- Drogas antiobesidade. **J. Cardiol**. 2017. Disponível em: FDA dezembro 2017 EMA março 2017. Acesso em: 08/03/22.

REGES O, et al. Trajetórias do índice de massa corporal entre pessoas com obesidade e associação com mortalidade: Evidência de um grande banco de dados israelense. **Obes Sci Pract.**, 7 (2): 148-158. 2020. Disponível em: [https://www.google.com/search?q=Trajet%C3%B3rias+do+%C3%ADndice+de+massa+corporal+entre+pessoas+com+obesidade+e+associa%C3%A7%C3%A3o+com+mortalidade%3A+Evid%C3%Aancia+de+um+grande+banco+de+dados+israelense+pdf&sxsrf=APq-WBuv0RAm6s8Rhae9xzia46yM5b9PcQ%3A1644178820836&ei=hC0AYp-uMpuo1sQP8JCPoA0&ved=0ahUKewifgMC08-v1AhUblJUCHXDIA9QQ4dUDCA4&uact=5&oq=Trajet%C3%B3rias+do+%C3%ADndice+de+massa+corporal+entre+pessoas+com+obesidade+e+associa%C3%A7%C3%A3o+com+mortalidade%3A+Evid%C3%Aancia+de+um+grande+banco+de+dados+israelense+pdf&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsANKBAhBGA BKBAhGGABQiA9YjSBg6yRoAXACeACAAQCIAQCSAQCYAQcGgAQHIAQjAAQE&sc_lent=gws-wiz](https://www.google.com/search?q=Trajet%C3%B3rias+do+%C3%ADndice+de+massa+corporal+entre+pessoas+com+obesidade+e+associa%C3%A7%C3%A3o+com+mortalidade%3A+Evid%C3%Aancia+de+um+grande+banco+de+dados+israelense+pdf&sxsrf=APq-WBuv0RAm6s8Rhae9xzia46yM5b9PcQ%3A1644178820836&ei=hC0AYp-uMpuo1sQP8JCPoA0&ved=0ahUKewifgMC08-v1AhUblJUCHXDIA9QQ4dUDCA4&uact=5&oq=Trajet%C3%B3rias+do+%C3%ADndice+de+massa+corporal+entre+pessoas+com+obesidade+e+associa%C3%A7%C3%A3o+com+mortalidade%3A+Evid%C3%Aancia+de+um+grande+banco+de+dados+israelense+pdf&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsANKBAhBGA BKBAhGGABQiA9YjSBg6yRoAXACeACAAQCIAQCSAQCYAQcGgAQHIAQjAAQE&sc_lent=gws-wiz). Acesso em: 14/01/22.

RUCKER D, PADWAL R, LI SK, CURIONI C, LAU DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. **BMJ**. 2007;335(7631):1194-9.

TAROZO M, et al. Impacto das Consequências Psicossociais do Estigma do Peso no Tratamento da Obesidade: uma Revisão Integrativa da Literatura. **Psicologia Ciência e Profissão**, 40. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pcp/a/9d9n8t7VzTRQqXQYpdPrFtv/?lang=pt>. Acesso em: 21/01/22.

RUBINO, F. et al. Declaração conjunta de consenso internacional para acabar com o estigma da obesidade. **Nature Medicine**. 26 (4): 485-497. 2020, Disponível em: <https://www.alepa.pa.gov.br/noticiadep/6685/106>; Acesso em: 17/01/22.

SEMLITSCH, T. et al. Manejo do sobrepeso e da obesidade na atenção primária - Uma visão geral sistemática das diretrizes internacionais baseadas em evidências. **Obes Rev**, 20 (9): 1218-1230, 2019. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csp/a/LhSbBnX9WPkBp9CzxLrnF7G/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 15/01/22.

SILVEIRA, M.C. O uso Off Label de Medicamentos no Brasil. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - **Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca**, Fundação Oswaldo Cruz, 196, 2019. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504049/>https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/39683/2/ve_Marilusa_Cunha_ENSP_2019. Acesso em: 14/01/22.

SMITH IG, GOULDER MA. Randomized placebo control trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. **J Fam Pract** 2011; 50 (6):505-512

SRIVASTAVA, G. et al. Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. **Current Obesity Reports**, v. 7(2), p. 147–161. 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504049/>. Acesso em: 14/01/22.

VILAR, L et al., **Endocrinologia Clínica**. 6ª ed. Guanabara Koogan. GEN – Grupo Editorial Nacional. Acesso em: 17/01/22.

WANNMACHER, L. **Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas**. Disponível em: ISBN: 978-85-7967-108-1 Vol. 1, Nº 7, Brasília, maio de 2019. Acesso em: 16/03/22.

WRIGHT, E.E.; ARODA, V.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. **Postgrad Med**, 2020; 132(sup2): 26-36. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32815423/>. Acesso em: 16/03/22.

YONEMOTO, N. et al. Efeitos do excesso de peso e da obesidade na saúde em 195 países com mais de 25 anos. **N Engl J Med**, 377(1): 13-27. 2017. Disponível em:

<https://abran.org.br/2017/06/26/efeitos-na-saude-do-excesso-de-peso-e-da-obesidade-em-195-paises-em-mais-de-25-anos/>. Acesso em: 17/01/22.