



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA RITA VAZ MAGALHÃES

***TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA OBESIDADE-
PASSADO, PRESENTE E FUTURO***

- ARTIGO DE REVISÃO-

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO CIENTÍFICA DE:

DR^a DÍRCEA RODRIGUES

PROFESSORA DOUTORA MANUELA CARVALHEIRO

FEVEREIRO/2012

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

OBESIDADE
TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

- Ana Rita Vaz Magalhães
- Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano
- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- Morada: Rua Afonso Praça, n.º 3 5160-224 Torre de Moncorvo
- Email: anaritamag@gmail.com

FEVEREIRO/2012

Um agradecimento sincero e especial à Doutora Dírcea Rodrigues, Assistente Graduada de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), pela atenção, empenho, dedicação e disponibilidade. Foi, sem dúvida, um pilar essencial à concretização deste artigo, bem como a responsável, em tempos idos de aluna da cadeira de Endocrinologia no 4º ano do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pelo interesse crescente da minha pessoa pela área de Endocrinologia.

Agradeço ainda à Professora Doutora Manuela Carvalheiro, Professora Auxiliar da Clínica Universitária de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)/Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC).

Agradeço, por último, aos meus pais, João, amigos e colegas por, ainda que de forma indirecta, terem contribuído para o sucesso deste projecto.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMO | 4 |
| PALAVRAS-CHAVE | 4 |
| 2. ABSTRACT | 5 |
| KEY-WORDS | 5 |
| 3. INTRODUÇÃO | 6 |
| 4. CLASSIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DA OBESIDADE | 8 |
| 5. FISIOPATOLOGIA | 11 |
| 6. REGULAÇÃO DO BALANÇO ENERGÉTICO CORPORAL | 16 |
| 7. TRATAMENTO DA OBESIDADE | 22 |
| 8. PRINCÍPIOS GERAIS NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE | 27 |
| 9. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA | 28 |
| A. PASSADO | 28 |
| B. PRESENTE | 33 |
| C. FUTURO | 36 |
| 10. COMENTÁRIOS FINAIS | 62 |
| 11. BIBLIOGRAFIA | 64 |

1. RESUMO

Apresentando-se como uma das grandes epidemias do século XXI, a obesidade constitui um grave, actual e exponencial problema de Saúde Pública. O século XX constituiu um marco no interesse médico relativamente à obesidade, com um número crescente de descobertas relacionadas com os seus malefícios que contribuíram para se deixar de considerar a mesma não uma condição mas sim uma doença com graves consequências médicas, psicológicas bem como sociais quando não tratada.

Surgem assim diversos estudos centrados nos mecanismos de acção de possíveis fármacos com vista a um objectivo comum, a redução do peso corporal. Ao longo dos anos, foram vários os fármacos que elevaram as expectativas da comunidade científica sem, contudo, apresentarem relação eficácia/segurança satisfatória.

O orlistat é actualmente o único fármaco aprovado no que diz respeito à terapêutica médica farmacológica da obesidade e, apesar da multiplicidade de estudos em curso acerca de novos alvos terapêuticos nesta área, são escassos os que apresentam resultados favoráveis.

Pretende-se realizar um artigo de revisão que permita conceder uma perspectiva histórica dos fármacos que fizeram parte da terapêutica da obesidade e as razões pelas quais foram abandonados. Pretende-se, igualmente, analisar os que existem actualmente no mercado e, ainda, perceber quais são as perspectivas futuras de que dispomos.

Palavras-chave

Obesidade; terapêutica médica não farmacológica; terapêutica médica farmacológica.

2. ABSTRACT

Presenting itself as one of the major epidemics of the 21st century, obesity is a serious, current and exponential problem of public health. The 20th century was a milestone in medical interest regarding obesity, with an increasing number of discoveries related to its harmful effects that contributed to no longer consider it a condition but a disease with serious consequences, medical, psychological and social consequences whenever left untreated.

So, several studies arise focusing on possible mechanisms of action of drugs with a view to a common goal, the reduction of body weight. Over the years, several drugs raised up the expectations of the scientific community without, however, have shown efficacy/safety satisfactory relationship.

Orlistat is currently the only drug approved regarding medical therapeutic pharmacological obesity and despite the multitude of ongoing studies about new therapeutic targets in this area, there is little that presents favorable results.

The intention is then to conduct a review article that will grant a historical perspective of the drugs that were part of the treatment of obesity and the reasons why they were abandoned. It is also intended to analyze what drugs currently exist on the market and still realize what future prospects are now available.

Keywords

Obesity; medical therapy not pharmacological; pharmacological medical therapy.

3. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é uma doença crónica e multifactorial, associada a inúmeros riscos para a saúde. Afirma-se como um grave e crescente problema de Saúde Pública, sendo a doença metabólica mais comum dos países desenvolvidos. De acordo com a OMS, desde 1980, o número mundial de obesos aumentou cerca de 75% e estima-se que, em 2008, 1,5 biliões de adultos tinham excesso de peso. Destes, mais de 200 milhões de homens e 300 milhões de mulheres são obesos. Também os valores relativos à obesidade infantil têm atingido níveis já considerados como epidemia, cerca de 42 milhões de crianças de idade inferior a 5 anos têm excesso de peso, números verdadeiramente preocupantes e em crescimento exponencial.

O desejo de comer é um dos instintos mais fortes do ser humano. Ao longo de milhões de anos, levado quer pela necessidade, quer pela escassez de alimentos, o Homem habituou-se a comer cada vez mais e cada vez pior. O que em tempos era uma forma de sobrevivência é actualmente um fenómeno emocional, genético e sociocultural. As consequências desta excessiva ingestão calórica associada a um ambiente predominantemente sedentário resultam num desequilíbrio entre as necessidades e os gastos, com um acumular de reservas calóricas muito superior aos gastos energéticos.

A obesidade arrasta consigo múltiplas co-morbilidades envolvendo inúmeros sistemas e órgãos, como é o caso das doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, miocardiopatias, embolismo pulmonar, doença coronária), neurológicas (acidentes vasculares cerebrais, hipertensão intracraniana idiopática), respiratórias (apneia obstrutiva do sono, dispneia, asma, síndrome da hipoventilação), cutâneas (estrias, estase venosa, linfedema, celulite, intertrigo, carbúnculo, acantose nigricans), músculo-esqueléticas (osteoartrite degenerativa, artrose, imobilidade), gastro-intestinais (doença do refluxo gastro-esofágico, esteatohepatite, litíase

biliar, hérnias, cancro colo-rectal), genito-urinárias (incontinência, glomerulopatias, cancro da mama e cancro da bexiga), endócrinas (síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, dislipidémias, síndrome dos ovários poliquísticos, dismenorreia, infertilidade, hipogonadismo nos homens, hiperandrogenismo nas mulheres, complicações na gravidez), psicológicas (depressão, diminuição da qualidade de vida, baixa auto-estima).

A comunidade científica focou o seu interesse na obesidade por volta dos anos 70 do século passado mas apenas na década de 90 a considerou como uma doença, no verdadeiro sentido da palavra e não apenas uma condição inerente à existência humana. Os gastos económicos e humanos em redor da mesma são cada vez mais inoportáveis, pelo que o combate à obesidade deve incidir primordialmente na prevenção da mesma. O incitamento a um estilo de vida saudável, combinando hábitos alimentares saudáveis com a prática de exercício físico são o pilar do tratamento da obesidade. No entanto, quando estes métodos não são suficientes, a terapêutica farmacológica está indicada. Em último recurso, quando tanto a modificação do estilo de vida como a terapêutica farmacológica falham, a cirurgia bariátrica é a última solução. Porém, dados os custos bem como os riscos associados, não é uma terapêutica viável para a maioria dos pacientes. (Yanovski, Susan Z. and Yanovski, Jack A., 2002) (Padwal, Raj S. and Majumdar, Sumit R., 2007) (Gadde, Kishore M and Allison, David B., 2009) (Ahima, Rexford S., 2011)

Assim, este trabalho debruçar-se-á sobre as opções farmacológicas no combate à obesidade de que se dispõe actualmente, o porquê de muitas terem sido retiradas do mercado e quais as perspectivas e desafios relativamente à investigação de novos fármacos nesta área.

Para realizar este artigo, foi utilizada literatura presente na base de dados *MedLine/PubMed* e na Biblioteca da FMUC. Foi seleccionada literatura desde Janeiro de 1972 até Agosto de 2011.

4. CLASSIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO

A obesidade é definida como uma doença em que o excesso de gordura corporal acumulada pode atingir graus capazes de afectar a saúde, tanto mais que, uma vez instalada, tende a autoperpetuar-se, constituindo-se como verdadeira doença crónica (OMS, 2000). O Índice de Massa Corporal (IMC) é o método mais comumente utilizado na classificação da obesidade (QUADRO 1) e correlaciona a altura com o peso corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$). Assim, um indivíduo com IMC igual ou superior a 25 kg/m^2 é considerado como tendo excesso de peso (pré-obesidade); um IMC igual ou superior a 30 kg/m^2 corresponde a obesidade. Dentro dos valores de obesidade, há uma classificação da mesma em classes de gravidade: IMC igual ou superior a 30 kg/m^2 e inferior a 35 kg/m^2 é considerada obesidade classe I, igual ou superior a 35 kg/m^2 e inferior a 40 kg/m^2 obesidade classe II, igual ou superior a 40 kg/m^2 obesidade classe III.

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE (OMS, 2000)

| BMI classification | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Underweight | < 18.5 |
| Normal range | 18.5 - 24.9 |
| Overweight | ≥ 25.0 |
| <i>Preobese</i> | 25.0 - 29.9 |
| Obese | ≥ 30.0 |
| <i>Obese class I</i> | 30.0 - 34.9 |
| <i>Obese class II</i> | 35.0 - 39.9 |
| <i>Obese class III</i> | ≥ 40.0 |

Adaptado de: OMS, 2000. Classificação actual da obesidade em classes.

No entanto, apesar de ser o método validado mais utilizado em todo o mundo, o IMC, isolado, não tem em conta a variação na distribuição da gordura corporal nem múltiplos factores determinantes na avaliação de um indivíduo, como é o caso do sexo, idade, etnia, raça, nível cultural ou co-morbilidades. Não avalia, igualmente, o valor da massa gorda corporal, valor este que representa o método mais rigoroso na detecção e caracterização de obesidade. Assim, a percentagem de massa gorda corporal ideal, ronda valores entre 10 e 25% no homem e, na mulher entre 20 e 35%. No entanto, os métodos utilizados para determinar esta percentagem, são economicamente dispendiosos e complexos, como é o caso da densidade corporal, ressonância magnética nuclear ou tomodensitometria. (Castro, João Jácome de et al., 2009)

Outro método auxiliar na avaliação da obesidade é o perímetro da cintura, relacionando-se directamente com a quantidade de gordura intra-abdominal. Esta medida é o melhor método de avaliação do risco de doença cardiovascular e é, hoje em dia, um dos principais parâmetros de diagnóstico da síndrome metabólica. (FIGURA 1) Assim, nas mulheres, um valor igual ou superior a 80 cm e inferior a 88 cm representa um risco elevado, um valor igual ou superior a 88 cm alto risco. Em homens, valores iguais ou superiores a 94 cm e inferiores a 102 cm estão relacionados com um risco elevado e, valores iguais ou superiores a 102 cm com alto risco.

Podemos ainda classificar a obesidade em dois tipos morfológicos diferentes: a obesidade andróide ou visceral em que a gordura se acumula principalmente a nível abdominal, associando-se frequentemente a um acréscimo de gordura visceral ou em obesidade ginóide com a gordura a acumular-se maioritariamente nas regiões glúteas e coxas. Sabe-se que muitas das complicações resultantes da obesidade, em particular o enfarte agudo do miocárdio, estão directa e maioritariamente associadas à obesidade do tipo andróide ou

visceral, constituindo esta, um maior risco em relação à obesidade de tipo ginóide. (Gurevich-Panigrahi et al.,2009) (Castro, João Jácome de et al., 2009)

FIGURA 1- DEFINIÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA SEGUNDO A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, IDF 2005

| According to the new IDF definition, for a person to be defined as having the metabolic syndrome they must have: | | | |
|---|-------|--|---|
| Central obesity (defined as waist circumference ≥ 94 cm for European men and ≥ 80 cm for European women, with ethnicity-specific values* for other groups) | | | |
| Plus any two of the following four factors: | | | |
| Increased triglyceride concentration | | | ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L), or Specific treatment for this lipid abnormality |
| Reduced HDL cholesterol | Men | | < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) [†] |
| | Women | | < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) [†] , or Specific treatment for this lipid abnormality |
| Increased blood pressure | | | SBP ≥ 130 mm Hg or DBP ≥ 85 mm Hg, or Treatment of previously diagnosed hypertension |
| Increased FPG | | | ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), or Previously diagnosed type 2 diabetes. If FPG is > 5.6 mmol/L or > 100 mg/dL, an OGTT is strongly recommended, but is not necessary to define presence of the syndrome |
| <p>*Central obesity is most easily measured by waist circumference; values that are specific for sex and ethnic group (not country of residence) should be used. The IDF consensus group acknowledged that the following are pragmatic cutoff points taken from various different data sources and that better data will be needed to link them to risk:</p> <p><i>Europeans:</i> ≥ 94 cm (men); ≥ 80 cm (women).</p> <p><i>USA:</i> The Adult Treatment Panel (ATP) III values are likely to continue to be used for clinical purposes: 102 cm (men); 88 cm (women).</p> <p><i>South Asians,</i> based on a Chinese, Malay and Asian-Indian population: ≥ 90 cm (men); ≥ 80 cm (women).</p> <p><i>Chinese:</i> ≥ 90 cm (men), ≥ 80 cm (women).</p> <p><i>Japanese:</i> ≥ 85 cm (men), ≥ 90 cm (women).</p> <p><i>Ethnic South and Central Americans:</i> Use South Asian recommendations until more specific data are available.</p> <p><i>Sub-Saharan Africans:</i> Use European data until more specific data are available.</p> <p><i>Eastern Mediterranean and Middle East (Arab) populations:</i> Use European data until more specific data are available.</p> | | | |
| <p>[†]These values have been updated from those originally presented, to ensure consistency with ATP III cutoff points. DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high-density lipoprotein; OGTT, oral glucose tolerance test; SBP, systolic blood pressure.</p> | | | |

Adaptado de: IDF, 2005. Definição de Síndrome Metabólica, salientando o perímetro abdominal como parâmetro determinante bem como as variâncias de acordo com a etnia.

5. FISIOPATOLOGIA

A obesidade apresenta-se como uma doença crónica, multifactorial, resultante da interacção entre factores ambientais e genéticos. Pode ainda ser induzida por fármacos (FIGURA 2) ou ser secundária a distúrbios neuroendócrinos, como é o caso do Síndrome dos Ovários Poliquísticos ou do Síndrome de Cushing.

FIGURA 2 – FÁRMACOS ASSOCIADOS A AUMENTO DO PESO CORPORAL

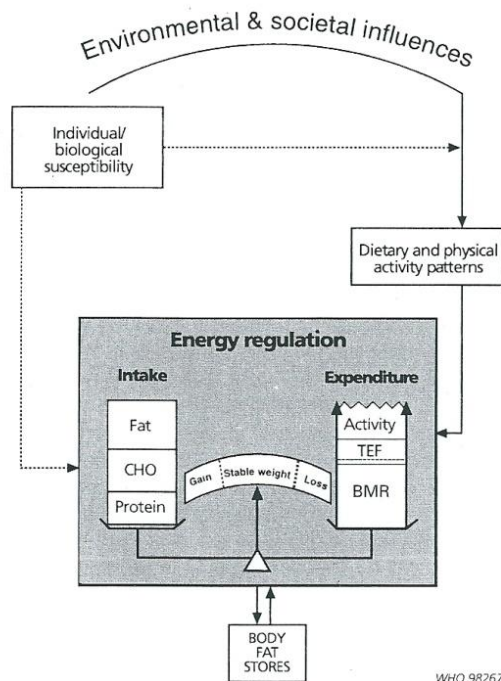
| |
|---|
| Hormonas esteróides |
| Glucocorticóides |
| Progesterona |
| Neuro/Psicotrópicos |
| Olanzapina, Clozapina |
| Valproato de sódio |
| Lítio |
| Fenotiazidas |
| Antidepressivos: ISRS, tricíclicos, inibidores da MAO |
| Fármacos anti-diabéticos |
| Sulfonilureias |
| Insulina |
| Tiazolidinedionas |

Adaptado de: Kaplan, Lee M. (2010). Fármacos correlacionados directamente com aumento do peso corporal.

A obesidade resulta, assim, de um balanço energético positivo em que a excessiva ingestão calórica (input) em relação aos gastos (output) e a associação a estilos de vida cada vez mais sedentários contribuem igualmente para o estabelecimento da obesidade, em indivíduos geneticamente predispostos. (FIGURA 3)

FIGURA 3- BALANÇO ENERGÉTICO CORPORAL E SUA REGULAÇÃO

Influences on energy balance and weight gain (energy regulation)



Adaptado de: Obesity: preventing and managing the global epidemic, WHO.

Contrariamente ao passado em que a causa primária da obesidade se baseava numa excessiva ingestão alimentar, hoje em dia, a actividade física reduzida ou inexistente é um factor tanto ou mais importante no seu estabelecimento. (Hofbauer, Karl G et al., 2007) Podemos então resumir a fisiopatologia da obesidade agrupando-a como:

- **Formas genéticas:** as síndromes de Prader-Willi, Carpenter, Ahlstrom e Cohen são exemplos de formas de obesidade dismórfica nas quais o papel genético é determinante. Foram identificados, em ratos, 244 genes que quando mutados, originam fenótipos de obesidade. (Gurevich-Panigrahi et al., 2009) Existem múltiplos estudos que se focam em eventuais mutações genéticas envolvendo os genes que codificam as hormonas/neuropeptídeos responsáveis pela regulação do balanço energético corporal, como é o caso da leptina, melanocortinas, grelina, neuropeptídeo Y, insulina, obestatina bem como

alterações genéticas a nível dos receptores das mesmas. (Gualillo, Oreste et al., 2008) Foi demonstrado que indivíduos portadores de mutação no gene da leptina cursam com obesidade extrema e, em todos os pacientes com esta mutação, foram detectados níveis inferiores ao normal da hormona luteinizante (LH) bem como das hormonas esteróides. De igual forma, mutações envolvendo os genes dos receptores da leptina, conduziram a obesidade acompanhada de alterações nos eixos hipotálamo-hipófise-gónadas/tiróide. De salientar que estes casos, em que um gene em particular é necessário à manifestação da obesidade, constituem uma minoria. A obesidade é maioritariamente uma doença poligénica, predispondo o indivíduo ao estabelecimento da mesma. (Mantzoros, Christos S., 2001)

- **Susceptibilidade genética:** na maioria dos estudos em humanos, demonstrou-se que a regulação do peso corporal é influenciada por uma heterogeneidade genética, tratando-se, assim, de uma doença poligénica que condiciona uma maior predisposição individual aquando da exposição a um ambiente propício ao estabelecimento da doença. Como doença multifactorial de que se trata, a obesidade resulta de factores ambientais que promovem um balanço energético positivo mas também de uma susceptibilidade inata do indivíduo a tender para esse mesmo balanço energético positivo. Sabe-se, hoje, que a maioria dos genes que contribuem para o desenvolvimento da obesidade, não origina directamente a doença mas sim, o aumento da tendência individual para o ganho de peso corporal. Como exemplo, está estabelecido que uma criança com pais obesos tem cerca de 80% de probabilidade de vir a ter excesso de peso, contra 15% de probabilidade de uma criança cujos pais têm peso normal. Da mesma forma, a ausência dos genes considerados protectores, aumenta a susceptibilidade individual para o desenvolvimento de um balanço energético positivo. (Teles, Alberto Galvão et al., 2008) (Gurevich-Panigrahi et al., 2009)

- **Susceptibilidade biológica não-genética:** adicionalmente aos genéticos existem factores biológicos que influenciam a predisposição individual ao desenvolvimento da obesidade. Assim, o sexo feminino, etnias como os Aborígenas australianos ou os índios Pima do Arizona, populações com baixo nível sócio-económico, a cessação tabágica ou o excessivo consumo etílico são factores que aumentam a susceptibilidade para o aparecimento da obesidade. Existem outros factores, com menor grau de evidência científica, apontados como tendenciais ao aumento de peso corporal, sendo o caso do matrimónio, nascimento de um filho, mudança de emprego ou alterações climáticas. (Teles, Alberto Galvão et al., 2008)

- **Factores ambientais:** a ingestão calórica e a actividade física são os factores major de influência no balanço energético corporal, podendo ser encarados como os principais determinantes na crescente prevalência da obesidade. São, contudo, também, aqueles com maior potencial de modificação com vista quer à prevenção da obesidade quer ao seu tratamento.

Ingestão alimentar: sabe-se que a composição dos diferentes alimentos ingeridos é um factor de variação inter-individual no desenvolvimento da obesidade, ou seja, a resposta do organismo difere consoante os macronutrientes ingeridos. As gorduras têm mais calorias por grama que as proteínas e os hidratos de carbono, sendo que o organismo responde à ingestão de gorduras muito mais lentamente que à de proteínas e hidratos de carbono, pelo que a sensação de saciedade é atingida mais tardiamente, conduzindo a um maior aporte calórico por refeição. Por outro lado, a capacidade do organismo humano em armazenar gordura é potencialmente ilimitada, pelo que, ao contrário dos hidratos de carbono e proteínas, o excesso de gordura consumida é facilmente armazenado no tecido adiposo com elevada eficiência energética. As porções, a densidade e o sabor dos alimentos são outras variáveis que contribuem para a promoção de obesidade. Por outro lado, quanto mais obeso um indivíduo for, maior dificuldade terá em perder peso, pois as tentativas de seguir um plano

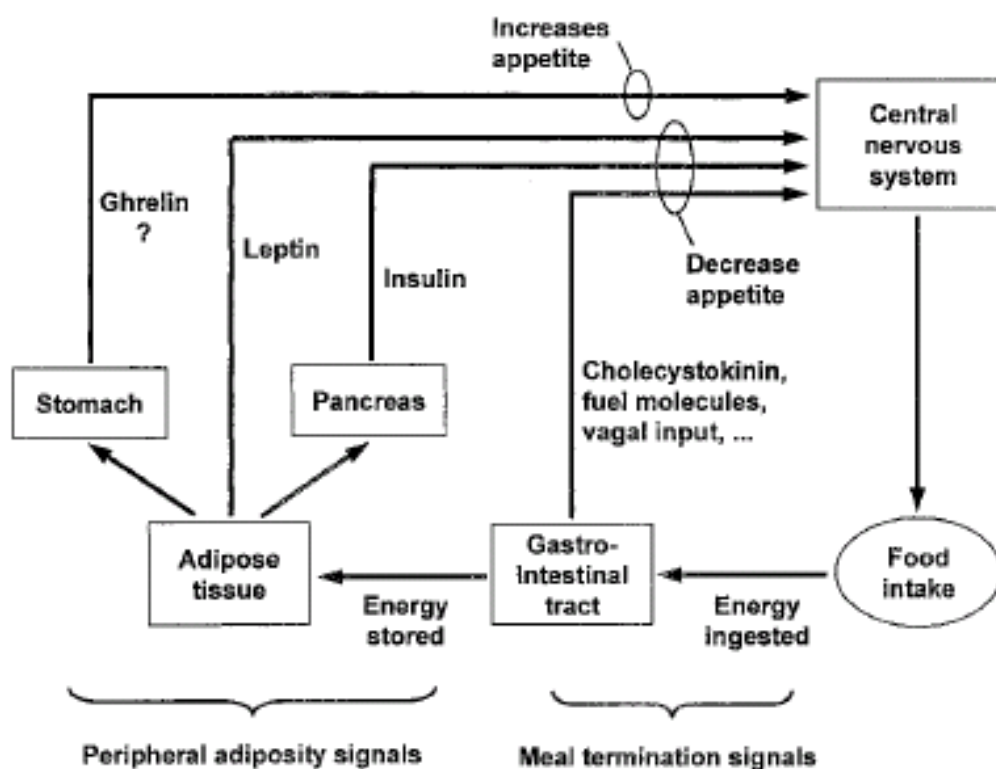
alimentar com redução da ingestão calórica diária, resultam num balanço energético negativo. O organismo responde a este balanço negativo, reduzindo os níveis metabólicos basais e consequentemente os gastos energéticos, ou seja, tenta manter os níveis anteriores. (Mantzoros, Christos S., 2001) (Gurevich-Panigrahi et al., 2009)

Actividade física: a sua definição consiste em qualquer movimento corporal produzido pelo músculo-esquelético que resulta num aumento substancial do consumo energético. Existem dois tipos, a actividade física realizada através da prática intencional de exercício físico e aquela que se baseia nas actividades de vida diária. O exercício físico mantido de forma regular, em particular o que se baseia em actividade física aeróbia constitui o método mais eficaz de aumentar o gasto energético corporal, tendo igualmente papel de extrema importância na regulação do apetite. O consumo energético inicia-se logo a partir do início da actividade física aumentando ao longo da duração da mesma, sabendo-se porém, que o consumo total final varia de acordo com as características de cada indivíduo bem como com as características do exercício físico praticado. Uma das principais adaptações do organismo à prática de exercício físico mantido e regular é o aumento progressivo da capacidade de utilizar como substrato as reservas de gordura corporal ao invés dos hidratos de carbono, resultando quer num aumento da taxa de oxidação das gorduras quer numa diminuição da capacidade de armazenamento das mesmas. Assim, são vários os estudos que apontam como uma das principais causas actuais de aumento de peso, um estilo de vida predominantemente sedentário com níveis reduzidos ou inexistentes de actividade física. Por outro lado, à medida que a obesidade se estabelece a capacidade de praticar exercício físico diminui, estabelecendo-se um ciclo vicioso a favor do balanço energético negativo. (Teles, Alberto Galvão et al., 2008) (Gurevich-Panigrahi et al., 2009)

6. REGULAÇÃO DO BALANÇO ENERGÉTICO CORPORAL

O balanço energético do organismo humano resulta de uma interacção entre a ingestão alimentar, os gastos e o armazenamento de energia. A regulação do mesmo envolve um sistema complexo que requer sensores localizados no tecido adiposo, tracto gastro-intestinal e Sistema Nervoso Central (FIGURA 4), mecanismos de condução da informação aos locais de controlo a nível do tronco cerebral e hipotálamo, integração da informação e processamento da mesma.

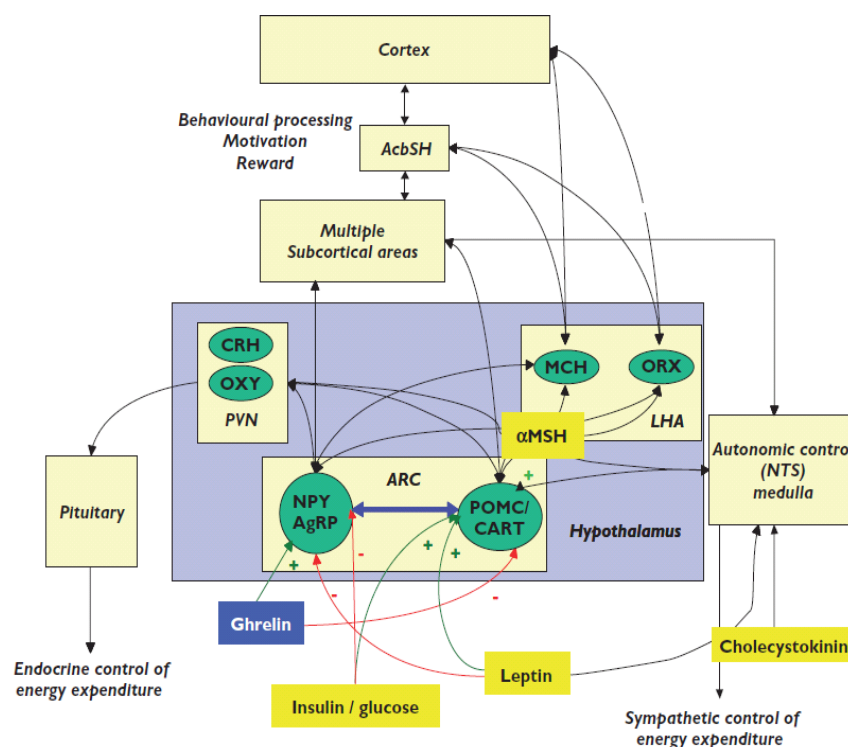
FIGURA 4- SINALIZAÇÃO PERIFÉRICA DO APETITE



Adaptado de: Weigle, David (2003). Envolvimento do tecido adiposo e tracto gastro-intestinal na sinalização periférica do controlo do apetite.

O tronco cerebral parece capaz de controlar o comportamento entre e durante as refeições mas é o hipotálamo, particularmente a nível dos núcleos arqueado, paraventricular e ventromedial, que possui um papel central sendo o responsável pela regulação da ingestão calórica através das sensações de fome/saciedade e pela modulação do sistema nervoso simpático no processo de gasto energético. (FIGURA 5) (Jobst, Erin E. et al., 2006) (Gurevich-Panigrahi et al., 2009) (Vaag, Allan, 2009)

FIGURA 5 – CIRCUITOS CENTRAIS IMPLICADOS NA REGULAÇÃO DO APETITE



Adaptado de: Sargent, Bruce J. et Moore, Nicholas A. (2009).

Múltiplas hormonas, neurotransmissores e enzimas estão envolvidos na regulação do balanço energético corporal, como é o caso da leptina, grelina, obestatina, adiponectina, serotonina (5-HT), hormona concentradora de melanina (MCH), hormona estimuladora de melanócitos (MSH), proopiomelanocortina (POMC), neuropeptídeo Y (NPY), peptídeo YY, peptídeo glucagon like (GLP-1), noradrenalina, insulina, glucagon, colecistoquinina (CCK),

oxintomodulina, peptídeo libertador de gastrina, peptídeo auricular natriurético (ANP), hormona do crescimento (GH), óxido nítrico (NO), zinco- α 2- glicoproteína, resistina, interleucina-6, interleucina-2, factor de necrose tumoral α (TNF- α), receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ), proteína-1 quimiotática de monócitos (MCP-1).

- A leptina é uma citocina sintetizada na sua grande maioria a nível do tecido adiposo. O seu alvo de actuação é o hipotálamo e os seus níveis plasmáticos são proporcionais às reservas de gordura e ao IMC em indivíduos normais. Tem uma secreção pulsátil inversamente proporcional aos níveis de hidrocortisona. Estrogénios, insulina e glucocorticóides aumentam a sua concentração plasmática e os agonistas β -adrenérgicos, a exposição ao frio, o exercício físico e o estado de jejum diminuem-na. A nível cerebral reduz a produção de neuropeptídeo Y, conduzindo a um aumento da termogénese, diminuição do apetite e da síntese lipídica. (Gurevich-Panigrahi et al., 2009) Aumenta, ainda, a expressão dos genes dos factores de libertação da corticotropina e da tirotropina, o que leva a uma diminuição do apetite e, tem ainda como alvos, a hormona estimuladora dos melanócitos e a pró-opiomelanocortina. (Mantzoros, Christo S., 2001) Pode, assim, ser considerada uma hormona de contra-regulação pois informa o hipotálamo caso as reservas de gordura corporais sejam, quer muito abastadas quer pouco, ou ainda se são suficientes. (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006)

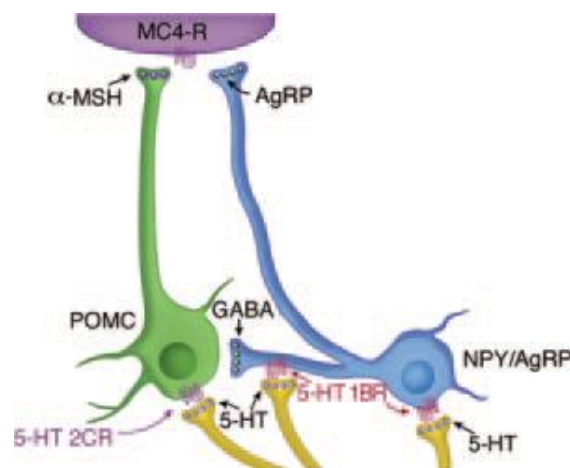
- A hormona estimuladora dos melanócitos e a hormona concentradora de melanocortina têm efeitos opostos, sendo que níveis elevados de MCH bloqueiam a redução do apetite, efeito major da MSH. A MCH parece estar envolvida num aumento do apetite, diminuição da termogénese bem como ganho de peso. (Bray, George A., 2009)

- A pró-opiomelanocortina (POMC) é um precursor peptídico que sofre diversos processos proteolíticos originando a hormona estimuladora dos melanócitos, a hormona

adrenocorticotropina (ACTH) e β endorfinas. (Nargund, Ravi P. et al., 2006) No SNC, a POMC actua essencialmente no núcleo arqueado do hipotálamo e no núcleo do tracto solitário do tronco cerebral, áreas envolvidas na regulação do apetite. Tem outras funções, que incluem a regulação da função sexual, lactação e reprodução. (Millington, George W.M., 2007)

- A serotonina é um neurotransmissor com actuação em pelo menos 14 sub-tipos de receptores diferentes. Modula diversos processos comportamentais, motores e sensoriais, estando envolvida directa e indirectamente na redução do apetite. Inibe a produção de NPY e estimula as vias catabólicas da melanocortina no hipotálamo (FIGURA 6).

FIGURA 6- ESTIMULAÇÃO DAS VIAS DA MELANOCORTINA



Adaptado de: Foster-Schubert et al. (2006). Locais de actuação da 5-HT nas vias da melanocortina.

- A grelina e a obestatina, sintetizadas no estômago e com acções opostas, têm em comum o mesmo precursor. A primeira, um ligando endógeno do receptor da hormona do crescimento, acelera o esvaziamento gástrico, aumentando o apetite, regula o metabolismo dos hidratos de carbono com diminuição da libertação de insulina, e, tem diversas acções a nível cardíaco, pancreático, renal e gonadal. (Gualillo et al., 2008) Por seu lado, a obestatina,

parece ter efeitos anorexiantes, prevenindo o aumento de peso. (Gurevich-Panigrahi et al., 2009)

- A adiponectina é secretada pelo tecido adiposo, reduzindo o ganho de peso e a massa de tecido adiposo por estimulação da β -oxidação dos ácidos gordos a nível muscular e hepático. (Clapham, J.C. and Arch, J.R.S., 2006)

- O peptídeo YY e o GLP-1 são produzidos e secretados pelas células L enteroendócrinas da porção distal do tracto gastro-intestinal em resposta à ingestão alimentar. Reduzem o apetite por actuação a nível hipotalâmico. O GLP-1 estimula ainda a secreção de insulina. (Vaag, Allan, 2009)

- A insulina é produzida no pâncreas pelas células β dos ilhéus de Langerhans e os seus níveis séricos são proporcionais à massa de tecido adiposo. Ao diminuir os níveis de glucose plasmática, estimula o apetite. Tem papel major na regulação da lipólise. Aumenta também a libertação de leptina e tem relação com os níveis de CCK e NPY. (Gurevich-Panigrahi et al., 2009)

- A colecistoquinina (CCK) é secretada no estômago e duodeno em resposta à ingestão alimentar, transmitindo uma sensação de saciedade quer por actuação no tracto gastro-intestinal (ligação aos receptores CCK-A) como no sistema nervoso central (ligação aos receptores CCK-A e CCK-B). É produzida, ainda, pelo pâncreas e bexiga e está envolvida na regulação da motilidade intestinal, esvaziamento vesical e secreção pancreática exócrina. (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006) (Gurevich-Panigrahi et al., 2009)

- A secreção de oxintomodulina pelas células L do tracto gastro-intestinal é mediada pela ingestão alimentar, reduzindo o apetite e pensa-se ter, também, acção a nível da termogénese. (Foster-Schubert et al., 2006)

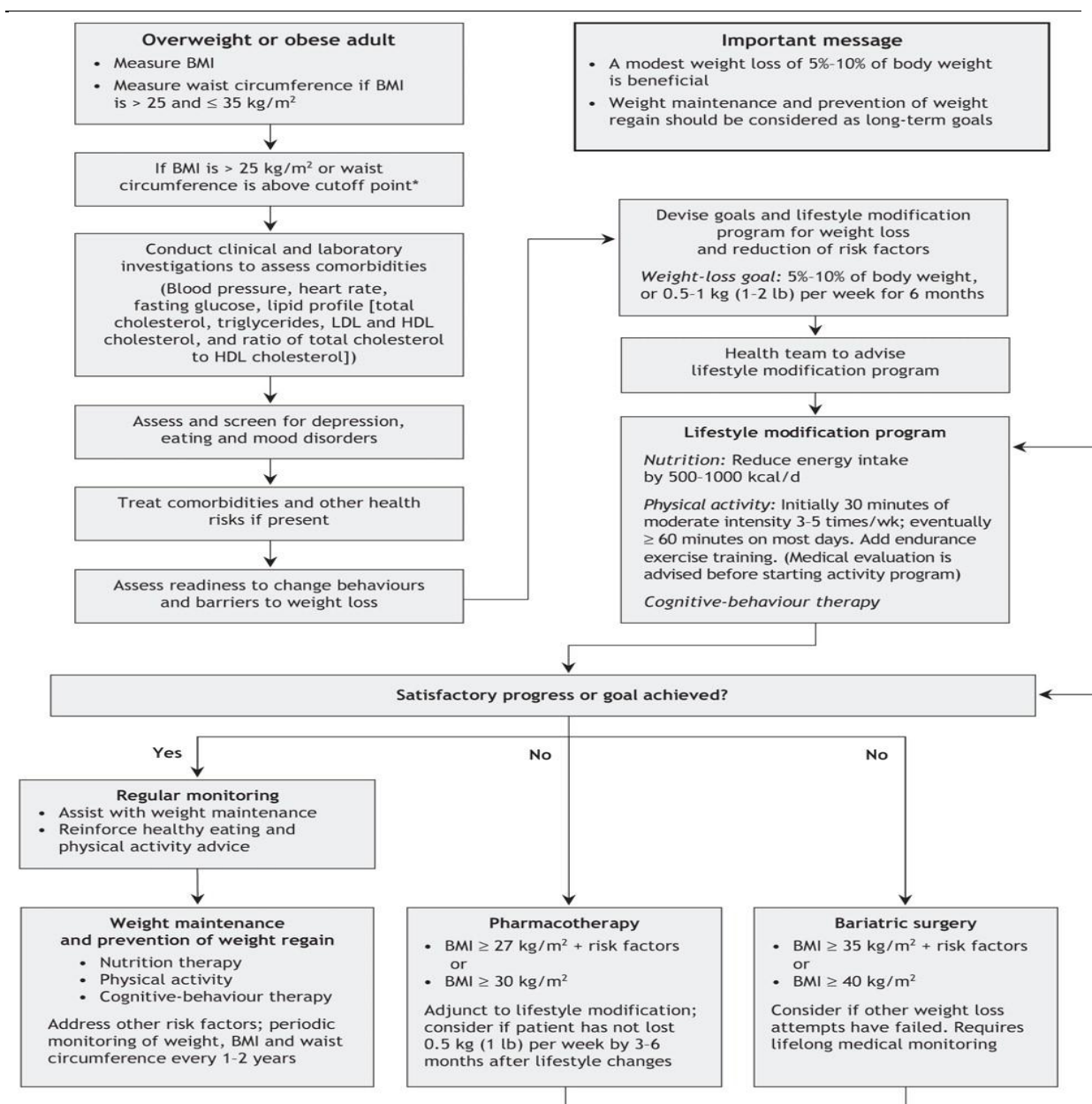
- A noradrenalina, por actuação nos receptores β adrenérgicos, estimula a lipólise (as principais vias de regulação da lipólise são adrenérgicas) e a β -oxidação dos ácidos gordos.

- Sabe-se, hoje em dia, que o factor de necrose tumoral α (TNF- α) bem como a IL-6 são expressos e libertados pelo tecido adiposo. Níveis progressivamente elevados de reservas de tecido adiposo conduzem a uma maior libertação destes mediadores inflamatórios, conduzindo a um estado de inflamação crónica, factor de risco para doença cardiovascular. Há, assim, uma correlação directa entre o IMC e os níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6. (Samuelsson, L. et al., 2003)

7. TRATAMENTO DA OBESIDADE

Quando as medidas de prevenção, quer a nível dos cuidados de saúde primários quer secundários falham e a obesidade está estabelecida como doença crónica, é necessário avançar para a terapêutica da mesma. (FIGURA 7)

FIGURA 7 – ALGORITMO DE TERAPÊUTICA DA OBESIDADE



Adaptado de: Lau, David C.W. (2007). Algoritmo de avaliação e manuseamento do adulto obeso.

A escolha de um tratamento deve ter em conta, não só a capacidade de redução do peso corporal numa fase inicial, como a capacidade de o manter a longo prazo. Está estipulado que um tratamento é considerado como satisfatório quando há uma perda de, pelo menos, 10% do peso inicial. Este valor associa-se a melhorias significativas nas comorbilidades associadas ao excesso de peso, como as doenças cardiovasculares ou Diabetes Mellitus tipo 2. O sucesso da terapêutica a longo prazo ocorre quando a redução de peso corporal se mantém durante, pelo menos, 5 anos.

Como primeira linha de actuação, a modificação dos hábitos alimentares, o estabelecimento de um programa de exercício físico regular e a modificação comportamental, constituem as opções não-farmacológicas do tratamento da obesidade. Vários estudos mostram que uma ingestão calórica entre 500 a 1000 kcal/dia inferiores ao necessário para manter o peso corrente resulta, em média, numa perda de 0,5 kg/semana. Apesar de restrições calóricas mais severas poderem aumentar a velocidade de perda de peso, a longo prazo, culminam no insucesso da terapêutica pela dificuldade em se conseguir manter a redução de peso. A combinação da prática de exercício físico com a modificação dietética não acelera a perda de peso a curto-prazo, porém, o exercício físico é o componente mais preponderante na manutenção da redução de peso a longo prazo. (Yanovski, Susan Z. and Yanovski, Jack A., 2002) Outro auxiliar valioso na terapêutica não farmacológica da obesidade é a terapia comportamental, ensinando e permitindo aos adultos obesos desenvolver comportamentos adaptativos a um novo estilo de vida (saber o que comer, quando comer, ter um estilo de vida mais activo e optar pela prática exercício físico regular), de modo a atingir uma perda de peso favorável, mas também, a mantê-la. A grande diferença entre a terapia comportamental e as outras formas de tratamento é que esta permite o envolvimento activo do obeso, delegando-lhe responsabilidades pessoais em simultâneo com um processo de aprendizagem da base do seu problema. (Beales, P.L. and Kopelman, P.G., 1994) O tratamento não-farmacológico deve

ser tentado durante pelo menos 6 meses, recorrendo-se então à farmacoterapia caso a redução de peso obtida não seja satisfatória. (Gurevich-Panigrahi et al., 2009)

Assim, o tratamento farmacológico da obesidade está indicado em adultos cujo IMC seja igual ou superior a 30 kg/m^2 ou cujo IMC seja igual ou superior a 27 kg/m^2 e sofram de condições médicas relacionadas com a obesidade. A falência da terapêutica não-farmacológica é outro critério para o recurso a farmacoterapia bem como a ausência de contra-indicações à mesma. (FIGURA 8) (Kaplan, Lee M., 2010)

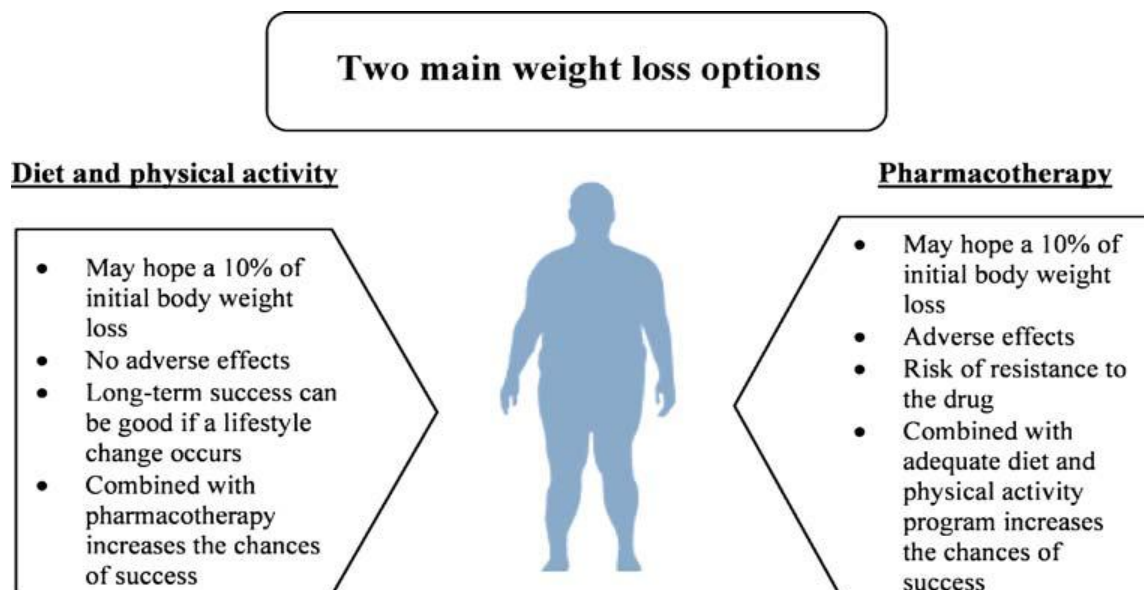
FIGURA 8 – CRITÉRIOS PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE

| Crítérios clínicos para o tratamento farmacológico da obesidade |
|--|
| - Índice de Massa Corporal (IMC) > 30 kg/m^2 ou IMC > 27 kg/m^2 em associação a complicações médicas significativas; |
| - Falência da terapêutica comportamental, incluindo hábitos alimentares e regime de exercício físico; |
| - Ausência de contra-indicações. |

Adaptado de: Kaplan, Lee M. (2010).

Nos pacientes com perda de peso inferior a 2 kg durante as primeiras quatro semanas de tratamento, deve-se reavaliar a situação, nomeadamente a adesão ao tratamento, as modificações alimentares e o seu cumprimento bem como a prática correcta de exercício físico, de modo a inferir sobre a necessidade de eventuais ajustes terapêuticos. Sabe-se que quer na abordagem farmacológica quer na não-farmacológica, a perda de peso apresenta uma variabilidade individual, porém, maioritariamente, tende a não ser superior a 10%. (FIGURA 9) (Chaput, Jean-Phillipe et Tremblay, Angelo, 2006)

FIGURA 9 - COMPARAÇÃO DA TERAPÊUTICA NÃO-FARMACOLÓGICA E FARMACOLÓGICA



Adaptado de : Chaput, Jean-Phillipe et Tremblay, Angelo (2006).

O tratamento cirúrgico é o último recurso no combate à obesidade e as opções disponíveis actualmente baseiam-se na cirurgia bariátrica. Outros procedimentos disponíveis, endoscópicos, são o balão intragástrico e o estimulador gástrico implantável. (FIGURA 10)

A cirurgia bariátrica está aprovada apenas para indivíduos criteriosamente seleccionados, devendo, então, ser considerada em pacientes com IMC igual ou superior a 40 kg/m² quando a terapêutica médica falha repetidamente ou com IMC igual ou superior a 35 kg/m² com co-morbilidades significativas associadas à obesidade. Adicionalmente a estes critérios devem ainda cumprir-se outras condições, nomeadamente, idade compreendida entre 18 e 65 anos, obesidade de longa duração e refractária ao tratamento médico, obrigatoriedade de avaliação e acompanhamento psicológico e nutricional, ausência de contra-indicações a cirurgia abdominal major, compreensão e aceitação pelo doente de um seguimento para toda a vida. Num estudo de (Dixon, J.B. and O'Brien, P.E., 2002) foram avaliados 50 indivíduos

com Diabetes Mellitus tipo 2 e com um IMC médio de 48 kg/m², antes e um ano após terem sido sujeitos a cirurgia bariátrica. A glucose plasmática tinha descido de 9,4 para 6,2 mmol/L, a hemoglobina glicosilada de 7,8 para 6,2%, os triglicérides séricos de 2,4 para 1,4 mmol/L e a tensão arterial de 154/96 para 130/79 mmHg, os níveis de HDL subiram de 1,03 para 1,22 mmol/L. Dos 29 indivíduos que necessitavam de anti-diabéticos orais, apenas 8 continuaram a necessitar da medicação.

O balão intragástrico é utilizado em doentes candidatos a cirurgia bariátrica para diminuir o risco cirúrgico e, pontualmente, em casos de doentes com IMC igual ou superior a 35 kg/m² ou com IMC igual ou superior a 30 kg/m² com co-morbilidades associadas.

Por último, o estimulador gástrico implantável encontra-se em fase experimental embora já aprovado na Europa. Apresenta resultados muito favoráveis, perdas de peso de cerca de 12 kg em 6 meses. (Yanovski, Susan Z. and Yanovski, Jack A., 2002) (Proietto, Joseph & Baur, Louise A., 2004) (Teles, Alberto Galvão et al., 2008)

FIGURA 10 – OPÇÕES CIRÚRGICAS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

| Cirurgia Bariátrica |
|---|
| <u>Técnicas restritivas:</u> |
| - Gastroplastia com banda ajustável |
| - Gastroplastia vertical calibrada |
| <u>Técnicas redutoras e mal-absortivas:</u> |
| - Bypass gástrico |
| - Derivação bilio-pancreática |
| - Gastrectomia tubular (Sleeve) |
| Balão Intragástrico |
| Estimulador Gástrico Implantável |

Adaptado de: Teles, Alberto Galvão et al. (2008).

8. PRINCÍPIOS GERAIS NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE

A obesidade é muito provavelmente a condição médica em que mais se anseia pela existência de fármacos verdadeiramente eficazes e, concomitantemente, seguros para o seu tratamento. Infelizmente, tal não sucede e, actualmente, apesar das perspectivas futuras serem animadoras, na prática, pouco se tem para oferecer ao doente obeso. (Weigle, David S., 2003)

Assim, o fármaco ideal deve:

- Induzir perda de peso significativa: a eficácia de um fármaco depende da sua capacidade de induzir perda de peso e de massa gorda (uma perda de 10% em relação ao peso inicial é o mínimo expectável). Uma perda inferior a 2 kg num período de quatro semanas indica resposta insuficiente à terapêutica. Além disso, idealmente deverá ser capaz desta indução de perda de peso espontaneamente, ou seja, sem restrições dietéticas ou comportamentais.
- Manter a perda de peso: deve ser capaz não só de induzir perda de peso durante a terapêutica mas também, mantê-la a longo prazo, evitando recaídas.
- Utilização a longo-termo: apesar de ser um ponto pouco claro, estudos apontam para que, como doença crónica de que se trata, a terapêutica farmacológica da obesidade deva ser utilizada a longo-prazo, tal como na HTA ou DM.
- Ser seguro: a história da farmacoterapia no combate à obesidade está repleta de casos de fármacos cujos efeitos secundários se revelaram catastróficos, pelo que, é vital que seja bem tolerado. (Lean, Mike and Finer, Nick, 2006) (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006)

9.A. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA OBESIDADE – *PASSADO*

Durante muitos anos, a obesidade não foi considerada uma doença mas apenas uma condição, cuja fisiopatologia se sabia complexa mas desconhecida. A componente estética bem como a percepção de todas as co-morbilidades associadas ao excesso de peso foram, paulatinamente, atraindo a atenção da comunidade científica para esta condição, debruçando-se esta sobre a mesma e investigando formas de tratamento.

Inicialmente, nos primórdios do século XXI, a terapêutica farmacológica da obesidade, começou por ser utilizada apenas a curto prazo, até que os pacientes adquirissem conhecimentos e capacidades, para através de uma modificação dietética e comportamental, conseguirem atingir o peso ideal com recurso apenas a terapêutica não-farmacológica. (Yanovski, Susan Z. and Yanovski, Jack A., 2002) As hormonas tiroideias foram os primeiros fármacos a serem utilizados no tratamento da obesidade, a sua rapidez de acção impressionava pela positiva, no entanto, cedo foi possível perceber que tal se devia à redução maioritariamente de massa magra (80%) e, após a cessação da terapêutica, os pacientes re-obtinham o peso anterior ao início do tratamento. Os efeitos secundários incluíam arritmias cardíacas e risco de morte súbita. Foram, portanto abandonadas como terapêutica da obesidade. (Weigle, David S., 2003) Por volta dos anos 30, o 2,4- Dinitrofenol, foi utilizado para induzir perda de peso porém cedo se revelou catastrófico, com várias reacções adversas e casos reportados de hipertermia fatal. Entre os anos 40 e 60, foram utilizadas misturas de anfetaminas, laxantes, diuréticos e digitálicos com barbitúricos, conhecidas como “Rainbow Pils”, tendo como objectivos além do efeito estimulante central, o emagrecimento. Infelizmente, vários casos de morte súbita foram detectados. Entre 1967 e 1972, o Aminorex, um agente anorexante com propriedades semelhantes às anfetaminas, esteve no mercado americano e europeu, tendo, no entanto, sido retirado pelos efeitos pulmonares devastadores,

com inúmeros casos relatados de hipertensão pulmonar. (Curfman, Gregory D., 1997) (Weigle, David S., 2003) (Cawthorne, M.A., 2007) (Valentino, Michael A. et al. 2010)

Por volta de 1970, os agentes simpaticomiméticos, como a desfenfluramina, a fenfluramina (este também com actuação serotorinérgica), a fentermina e a dietilpropiona entraram no mercado com resultados motivadores, sem que, no entanto, fossem capazes de manter a redução de peso após a suspensão da terapêutica (recuperação de cerca de 50% do peso perdido). A partir de 1992, altura em que se concluiu que a obesidade devia ser tratada como uma doença crónica e portanto recorrendo a terapêuticas de longa duração, a combinação fenfluramina-fentermina (conhecida como fen-fen) foi um dos fármacos mais “badalados” da altura, porém, observou-se, que os pacientes tratados com a fenfluramina possuíam risco aumentado de hipertensão pulmonar bem como de doença cardíaca valvular, tendo sido reportados vários casos. Então, em 1997, a fenfluramina, a fentermina, a desfenfluramina e a dietilpropiona foram retiradas do mercado europeu e norte-americano, mantendo-se apenas a fentermina e a dietilpropiona no norte-americano. (Bolding, O. Thomas, 1974) (Silverstone, Trevor, 1997) (Yanovski, Susan Z., 2005) (Cawthorne, M.A., 2007)

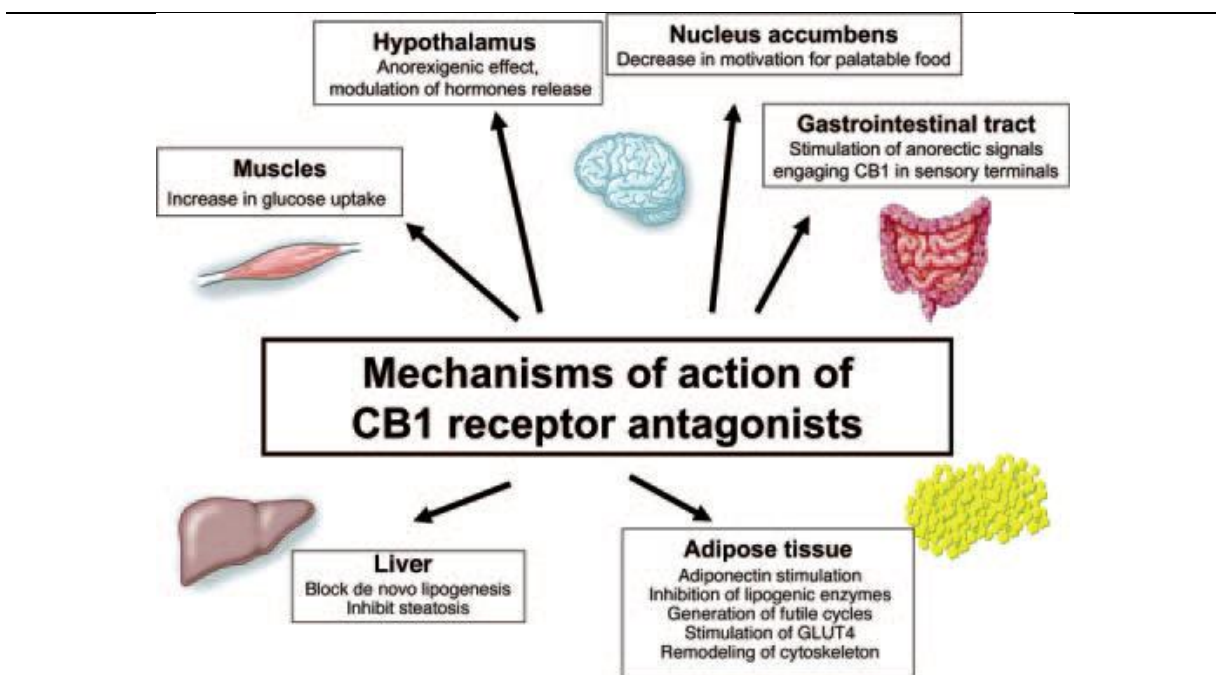
Desde 1970, poucos fármacos foram aprovados, muito à custa do escasso interesse das companhias farmacêuticas no tema e, ao mesmo tempo, da dificuldade em obter um fármaco realmente eficaz tanto a curto como a longo prazo.

Outros fármacos como são o caso da sertralina e a fluoxetina, inibidores selectivos da recaptação de serotonina e aprovados primeiramente no tratamento da depressão, foram também utilizados no tratamento da obesidade, porém, a eficácia dos mesmos a longo prazo não se revelou efectiva, pelo que, optou-se apenas pela sua utilização nos casos de obesos com depressão associada. De igual forma, o topiramato, um agente anti-epiléptico, com capacidade de induzir perda de peso, não é actualmente uma opção no tratamento da

obesidade pelos efeitos secundários frequentes que acarreta, nomeadamente, parestesias, sonolência, dificuldade de concentração e perda de memória. (Bray, George A., 2000)

O rimonabant é outro exemplo recente de um fármaco retirado do mercado por terem sido documentadas diversas reacções adversas nefastas após a sua introdução no mercado. Trata-se de um antagonista potente e selectivo dos receptores canabinóides-1 (actua como agonista inverso), reduzindo o apetite através da actuação a nível do SNC e, pensa-se, aumentando a termogénese através do aumento de consumo de oxigénio pelo músculo-esquelético e diminuindo a lipogénese hepática e nos adipócitos. (FIGURA 11)

FIGURA 11 – ALVOS DE ACTUAÇÃO DOS ANTAGONISTAS DOS CBR1



Adaptado de: Foster-Schubert et al. (2006). Alvos orgânicos e acções farmacológicas dos antagonistas dos receptores CB1.

Relativamente à eficácia, quando comparado com grupos placebo, obteve sempre resultados significativamente relevantes, nomeadamente na redução de peso, redução do perímetro abdominal bem como melhorias no perfil lipídico (triglicerídeos e colesterol HDL), nos níveis séricos de insulina e uma diminuição significativa da pressão arterial sistólica e

diastólica. Obteve aprovação para entrada nos mercados europeu e americano em 2006 e 2007, respectivamente, contudo, os efeitos secundários psiquiátricos preocupantes com aumento do risco de depressão e suicídio em cerca de 6 a 7 % dos obesos medicados conduziram à sua suspensão em 2008. (Clapham, J.C. and Arch, J.R.S., 2006) (Henessy, Sheridan et al., 2006) (Padwal, Raj S. and Majumdar, Sumit R., 2007) (Valentino, Michael A., 2010)

A sibutramina é o mais recente caso de um fármaco aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pela Food and Drug Administration (FDA) que foi posteriormente retirado. Entrou no mercado em 1997 tendo sido retirado em 2010, durante esse período de tempo, em conjunto com o orlistat, foi dos fármacos considerados mais eficazes e mais seguros. Actua como inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina a nível dos terminais nervosos pré-sinápticos. Esta inibição resulta numa indução da sensação de saciedade, possuindo, portanto, propriedades anorexiantes. A grande inovação da sibutramina em relação aos fármacos que existiam previamente no mercado é a capacidade, não só de activar os sistemas da serotonina, como também, os das catecolaminas. (Hanotin, C. et al., 1998) Vários estudos demonstraram significativa perda de peso dose-dependente com a sibutramina quando comparada com os grupos placebo. (Hansen, D.L. et al., 2001) Apesar de existirem evidências de poder aumentar a pressão arterial entre 1 a 3 mmHg e a frequência cardíaca entre 4 a 5 batimentos/min, foi lançada no mercado com o aviso de que não devia ser utilizada em pacientes com doença cardiovascular prévia. Não era, no entanto, tida como contra-indicação nestes pacientes. Porém, após 10 anos no mercado, vários ensaios clínicos de longa duração começaram a ser realizados e, os resultados mostraram uma incidência significativamente maior de eventos cardiovasculares (enfartes agudos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais não fatais) nos pacientes tratados com sibutramina comparativamente aos grupos placebo. De salientar, que existem ensaios em que esta

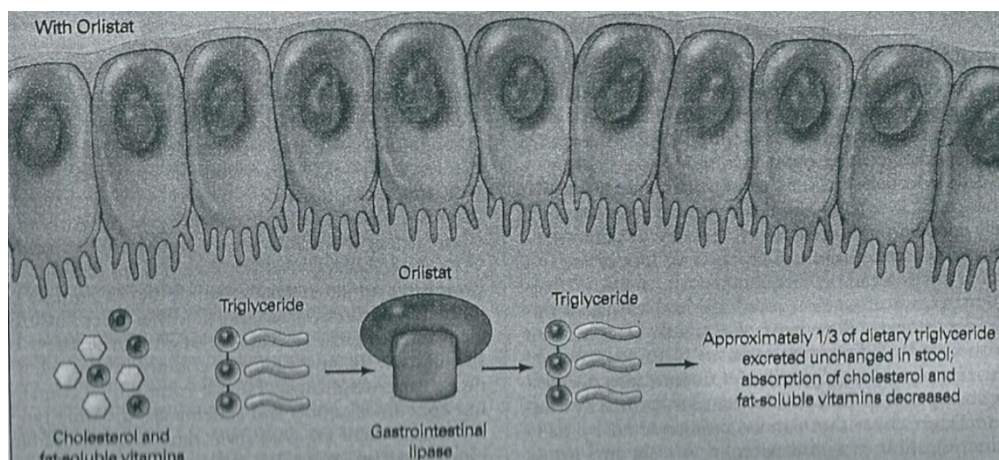
diferença não é significativa, no entanto, a EMEA optou pela retirada imediata do fármaco do mercado, optando, mais tarde, a FDA pela mesma opção. (Curfman, Gregory D. et al., 2010)

9.B. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA OBESIDADE- *PRESENTE*

Após a suspensão da sibutramina e do rimonabant, o orlistat é actualmente o único fármaco disponível no combate à obesidade. A fluoxetina e a sertralina usam-se exclusivamente em obesos com depressão concomitante.

O orlistat actua ligando-se às lipases gástricas e intestinais, a nível do lúmen intestinal, impedindo a hidrólise dos triglicéridos (não absorvíveis) provenientes da dieta em ácidos gordos livres e monoacilglicerol, estes sim, absorvíveis. Aprovado em 1998, é um análogo mais estável e parcialmente hidrolisado de uma lipstatina endógena produzida por um fungo, o *Streptomyces toxytricini*. (FIGURA 12)

FIGURA 12 – MECANISMO DE ACÇÃO DO ORLISTAT



Adaptado de: Yanovski, Susan Z. and Yanovski, Jack A. (2002).

Tem a capacidade de inibir a absorção de gorduras ingeridas até cerca de 30%, reduzindo, portanto, a ingestão calórica. A dose recomendada é de 120 mg, em três tomas diárias, com ou, no máximo, até uma hora após as refeições. Apenas 1% do fármaco sofre absorção sistémica, pelo que a sua biodisponibilidade é muito reduzida, com uma

percentagem de efeitos secundários sistémicos praticamente nula. Há que ter em atenção que o orlistat pode diminuir a absorção da ciclosporina e da amiodarona e potenciar os efeitos da varfarina. Pode diminuir, igualmente, a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), pelo que, os níveis de vitamina D devem ser mensurados antes do tratamento e a cada 6 meses durante o mesmo. Foi demonstrado que os níveis de vários minerais (cálcio, magnésio, cloro ou fósforo), ao contrário do inicialmente sugerido, não sofrem alterações na sua absorção intestinal.

Em vários ensaios clínicos, randomizados, duplamente cegos e quando comparado com grupos placebo, foi possível demonstrar uma redução média de massa gorda de 38 kg para 29,1 kg com orlistat contra 37,5 kg para 32,3 kg nos grupos placebo. O peso corporal perdido pelo grupo orlistat em conjunto com uma dieta hipocalórica variou entre 4,7 kg e 10,3 kg em comparação com 0,9 kg a 6,4 kg do grupo placebo, sendo que uma quantidade significativa da população em estudo perdeu mais de 5% do seu peso corporal inicial. Associa-se a uma redução da resistência à insulina, da pressão arterial diastólica e a melhorias do perfil lipídico, nomeadamente, redução do colesterol total e LDL. Foi igualmente demonstrada, uma redução significativa nos valores de perímetro abdominal e IMC. Os níveis da hormona leptina, geralmente aumentados nos indivíduos obesos, sofreram uma redução progressiva à medida que o peso corporal diminuía. Atrasa a evolução da DM tipo 2 quando comparado com grupos placebo, diminuindo progressivamente os factores de risco cardiovasculares relacionados com a mesma e com a síndrome metabólica. Há evidências de que o orlistat, no segundo ano de tratamento, é capaz de abrandar o ritmo de retoma de peso (diferença de 2,5 kg quando comparado com o placebo).

Os efeitos secundários são gastro-intestinais e variam de ligeiros a moderados, diminuindo de intensidade com a evolução temporal do tratamento. Constituem, no entanto, a principal causa de descontinuação terapêutica (cerca de 9%) e ocorrem em 15-30% dos

pacientes (contra 2-7% no grupo placebo). Incluem: flatulência, esteatorreia, incontinência fecal, urgência fecal e aumento do número de dejeções.

Na maioria das análises farmacoeconómicas de custo-efectividade, o orlistat demonstrou que o seu uso em obesos adultos, bem como em obesos diabéticos tipo 2 tem uma boa relação custo-efectividade. Paralelamente, as guidelines europeias recomendam que o tratamento com orlistat seja suspenso caso, após 12 semanas de terapêutica, não ocorra uma perda de peso de, pelo menos, 5% do valor do inicial.

Em conclusão, em conjunto com uma dieta hipocalórica e regime de exercício físico moderado, o orlistat é eficaz no tratamento de obesos com ou sem co-morbilidades.

A título de curiosidade, num estudo sueco entre 2004 e 2005, com 478 pacientes, realizado por (Elfhag, K., Finer, N. and Rössner, S., 2007), pretendeu-se estudar as variantes psicológicas que poderiam ter influência na resposta dos pacientes ao tratamento com a sibutramina e o orlistat. As conclusões permitiram afirmar que existem diferentes variáveis psicológicas e características individuais associadas a um maior sucesso terapêutico para cada fármaco. Foi, assim, descrito um perfil clínico específico para o orlistat: indivíduos com personalidade forte, disciplinados, persistentes, com grande força de vontade e conscientes do seu peso e estado actual, obtiveram melhores resultados. Em relação à sibutramina, esta mostrou ser mais eficaz em indivíduos que ingerem alimentos como uma resposta natural à fome e não como um capricho ou uma vontade momentânea. (Yanovski, Susan Z. and Yanovski, Jack A., 2002) (Heness, Sheridan and Perry, Caroline M., 2006) (Padwal, Raj S. and Majumdar, Sumit R., 2007) (Kaplan, Lee M., 2010)

9.C. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA OBESIDADE- *FUTURO*

São inúmeros os estudos e ensaios clínicos que decorrem em torno de possíveis alvos terapêuticos no combate à obesidade. (FIGURA 13)

FIGURA 13- ALVOS EM ESTUDO NO COMBATE À OBESIDADE

Table 1 Some of potential targets for new obesity treatments

| Agonists/stimulators | Antagonists/inhibitors |
|--|--|
| Adiponectin | Acetyl CoA carboxylase 2 |
| α MSH/MC4R | Agouti-related protein |
| Apolipoprotein A-IV | 11 β HSD1 |
| Brain-derived neurotrophic factor/TrkB receptor | Central CPT1 |
| CCK/CCK-A receptor | CRH receptor |
| CNTF/axokine | DP-IV |
| Cocaine- and amphetamine-regulated transcript | Endocannabinoid receptor (rimonabant/SR141716A) |
| GLP-1/exendin-4 | Fatty acid synthase (cerulenin; C75) |
| Human GH fragment (AOD9604) | Galanin |
| Insulin mimetics | GIP |
| Leptin; leptin receptor | Ghrelin |
| Oxyntomodulin | Histamine receptor |
| PYY | MCH |
| Phosphatidylinositol 3-kinase | NPY |
| Somatostatin | Orexin A and B |
| β 3, serotonin, norepinephrine, dopamine receptors | Suppressor of cytokine signaling-3 Tyrosine phosphatase IB |

Adaptado de: Chaput, Jean-Philippe et Tremblay, Angelo (2006).

Apesar de muitos se terem mostrado ineficazes e/ou com perfis de segurança desfavoráveis, existem, alguns, com resultados verdadeiramente animadores, sob os quais pendem as expectativas da comunidade científicas. Recentemente, a terapêutica combinada de fármacos, surgiu como meio de contornar a ineficácia dos mesmos quando usados em monoterapia, bem como, de diminuir as doses evitando efeitos adversos indesejáveis e mantendo a eficácia terapêutica. De salientar, no entanto, que embora muitos tenham sido os

avanços nesta área, o limite de peso máximo perdido parece não ultrapassar os 10% do valor de peso inicial. Tudo indica que o organismo encara a perda de peso como uma agressão à sua homeostase e, como forma de preservar a massa gorda corporal, aumenta o apetite e diminui os gastos energéticos. Desta forma, torna-se difícil, a partir deste valor de peso perdido manter quer a capacidade de perder peso quer a de manter o peso perdido.

Os alvos actuais de estudo incluem hormonas, moléculas periféricas e sinalizadores, com acções tanto a nível central, periférico como em ambos. De realçar, ainda, os recentes avanços relativamente à terapêutica combinada. (Chaput, Jean-Philippe et Tremblay, Angelo, 2006) (Hofbauer, Karl G et al., 2007)

- **Atomoxetina**

A atomoxetina é um potente e selectivo inibidor central da recaptação de norepinefrina, usado habitualmente na terapêutica de distúrbios de hiperactividade/défices de atenção. Sabemos que as sinapses noradrenérgicas nos núcleos paraventricular e medial do hipotálamo têm um importante papel na regulação da saciedade por activação do sistema nervoso simpático e conseqüente aumento da termogénese e perda de peso. Por outro lado, a atomoxetina não cursa com habituação ou risco de abuso por não aumentar a libertação de monoaminas. Num estudo realizado na Universidade de Duke nos Estados Unidos da América, com 30 mulheres obesas, durante um período de 12 semanas, comparou-se a eficácia da atomoxetina associada a uma dieta hipocalórica com um grupo placebo com a mesma dieta, na indução de perda de peso. As conclusões permitiram afirmar que a perda de peso foi significativamente maior (embora modesta) no grupo a tomar atomoxetina com uma diferença de cerca de 3,7 kg em relação ao grupo placebo. No entanto, este estudo é apenas aplicável a mulheres obesas e necessita de ensaios de maior duração e com um maior número de participantes para se inquirir acerca da sua verdadeira eficácia. Sabe-se, contudo, que é

extremamente bem tolerado (efeitos secundários sem relevância), apresentando portanto, elevado potencial para ser usado em sinergia com outros fármacos no combate à obesidade. (Gadde, K.M. et al., 2006)

- **Agonistas inversos dos receptores canabinóides 1**

O tarabanant, um agonista inverso dos receptores canabinóides 1, tem sido testado em vários ensaios clínicos, resultando numa perda de peso significativa quer por redução do apetite quer por aumento do consumo energético corporal. Sabe-se, desde há muito, que as vias endocanabinóides estão relacionadas com o controlo do apetite por estimulação dos receptores canabinóides 1 a nível do hipotálamo e sistema límbico, bem como, a nível periférico, no fígado, tecido adiposo, músculo e tracto gastro-intestinal (ver FIGURA 11, página 30). Como se trata de um agonista inverso, compete com outro agonista pela ligação ao receptor CB1, sem no entanto, resultar na sua activação. Funciona, portanto, como um antagonista, tal como é o caso do rimonabant. Ensaio clínicos mostram que o tarabanant reduz o apetite antes da refeição se iniciar, bem como, aumenta a sensação de saciedade durante a refeição e transmite uma sensação de satisfação junto ao final da mesma. (Fong, T.M. and Heymsfield, S.B., 2009) Em doses de 2 ou 4 mg, resulta numa perda de peso estatisticamente significativa, tanto a curto (1 ano) como a longo (2 anos) prazo, bem como, em melhorias do risco cardiovascular. No entanto, tal como o rimonabant, apresenta um perfil de segurança baixo, com incidência moderada de efeitos secundários gastro-intestinais (náuseas, vómitos, diarreia) e psiquiátricos (ideação suicida, depressão, ansiedade, letargia). Com a retirada do mercado do rimonabant e a incidência de efeitos secundários preocupantes, a oportunidade de aprovação do tarabanant parece cada vez mais, longe de vir a ser implementada. (Aronne, L.J. et al., 2010)

- **Tesofensina**

A tesofensina é um inibidor da recaptação da noradrenalina, serotonina e dopamina, também conhecido como inibidor triplo da recaptação das monoaminas. Encontra-se em ensaios clínicos de fase II, tendo até então mostrado elevada eficácia quando comparado com grupos placebo (perdas de peso entre 4,5% e 9% contra 2% dos grupos placebo). Apesar de em doses maiores a eficácia ser mais elevada, foram registados aumentos significativos da pressão arterial sistólica e diastólica bem como da frequência cardíaca. Para doses menores, não se registaram alterações da pressão arterial, apenas uma ligeira taquicardia. (Sargent, Bruce J. and Moore, Nicholas A., 2009)

- **Antagonistas 5-HT₆**

O antagonismo dos receptores HT-6 é dos alvos mais recentes no combate à obesidade, encontrando-se em fases muito precoces de investigação. O bloqueio destes receptores parece resultar numa redução da acção inibitória do neurotransmissor GABA sobre neurónios das vias POMC. Desta redução resulta uma estimulação dos receptores da melanocortina e, por consequência, uma diminuição do apetite. (Sargent, Bruce J. and Moore, Nicholas A., 2009)

- **Agonistas 5-HT_{2C}**

No passado, os agonistas dos receptores da serotonina, como a fenfluramina e a desfenfluramina, foram utilizados no combate à obesidade, com bons resultados a nível da supressão de apetite e, consequentemente, na perda de peso. Porém, pelo facto de não se tratarem de agonistas selectivos, actuavam quer a nível dos receptores 5-HT_{2B} como dos 5-HT_{2C}. As consequências desta ausência de selectividade cedo se reflectiram em efeitos secundários graves, como a doença valvular cardíaca e a hipertensão pulmonar. (Valentino,

Michael A., 2010) Como os receptores 5-HT_{2C} são os envolvidos na supressão do apetite, enquanto os 5-HT_{1B} são expressos nas células intersticiais valvulares cardíacas e células do músculo liso da parede da artéria pulmonar, o ideal seria conceber um agonista altamente selectivo dos receptores 5-HT_{2C} evitando os efeitos nefastos da actuação a nível dos 5-HT_{2B}. Surge, então, a lorcaserina, com uma afinidade 15 a 100 vezes maior para estes em relação aos 5-HT_{2B}. Em vários ensaios clínicos de fase II e III envolvendo adultos obesos em terapêutica com lorcaserina combinada com dieta hipocalórica e exercício físico, foi possível observar uma perda de peso estatisticamente significativa (superior a 4kg em relação aos grupos placebo) e sem registos de doença pulmonar ou cardíaca. Observou-se igualmente uma melhoria ligeira a nível do risco cardiovascular. Estes dados mostram uma eficácia equivalente à do orlistat, porém com menor número de efeitos secundários. Assim, apesar da eficácia da lorcaserina acrescentar muito pouco ao panorama actual, a reduzida incidência de efeitos secundários, torna-a um fármaco sob o qual pendem algumas expectativas em torno da sua aprovação. (Astrup, Arne, 2010)

- **Agonistas dos receptores sub-tipo 3 da Bombesina**

Os subtipos 3 dos receptores da Bombesina (BRS-3) foram identificados a nível do tronco cerebral, hipotálamo e núcleos subtalâmicos. Num estudo realizado por (Guan, Xiao-Ming et al., 2010) pretendeu-se identificar as acções relacionadas com o agonismo e antagonismo desses receptores e acções resultantes. Assim, concluiu-se que o antagonismo dos BRS-3 resulta num aumento da ingestão alimentar com conseqüente aumento de peso, ao invés, o agonismo dos BRS-3 reduz a ingestão alimentar e aumenta a taxa de consumo metabólico o que resulta numa perda de peso e de tecido adiposo. Apesar de se tratar de um estudo preliminar, permitiu inferir acerca do papel dos BRS-3 a nível da homeostasia energética corporal e abriu caminho a um maior número de estudos nesta área, questionando o papel dos agonistas dos BRS-3 como potenciais fármacos no tratamento da obesidade.

- **Antagonistas dos receptores da MCH**

Como referido anteriormente, a hormona concentradora dos melanócitos (MCH), produzida no hipotálamo lateral, está envolvida na regulação do apetite. Níveis elevados de MCH resultam num aumento do apetite e diminuição da termogénese o que inevitavelmente culmina num ganho de peso corporal. O antagonismo dos receptores 1 da hormona concentradora dos melanócitos (MCH-1R) torna-se, então, um alvo apetecível no combate à obesidade. Vários estudos em ratos confirmam o seu potencial nesta área, no entanto, há que aprofundar e investir em mais estudos para que realmente se possa afirmar a sua potencialidade. (Bray, George A. et al., 2007) (Sargent, Bruce J. and Moore, Nicholas A., 2009) (Suzuki, Takao et al., 2009)

- **Agonistas dos receptores da melanocortina**

Os agonistas dos receptores da melanocortina (MC-4) são recentes alvos de investigação no combate à obesidade. Ao actuarem a nível dos receptores da melanocortina, diminuem o apetite, porém, ao longo dos ensaios clínicos já descritos, vários efeitos adversos desmotivadores têm sido reportados. (Sargent, Bruce J. and Moore, Nicholas A., 2009)

- **Bupropion**

O bupropion, correntemente utilizado como anti-depressivo e na terapêutica adjuvante da cessação tabágica, mostrou recentemente ser útil no tratamento da obesidade. É estruturalmente semelhante ao dietilpropion e actua como inibidor a recaptção da dopamina e noradrenalina. O seu benefício no combate à obesidade baseia-se na capacidade de transmitir uma sensação de saciedade por actuação nas vias hipotalâmicas neuronais que envolvem a POMC. Nos vários ensaios clínicos decorridos, o bupropion mostrou ser significativamente eficaz e seguro quer em obesos com depressão concomitante como em

obesos sem depressão, tendo nestes últimos, curiosamente mostrado maior eficácia. (Valentino, Michael A. et al., 2010)

- **Antagonistas dos receptores H3 da histamina**

Apesar de se encontrarem em fases muito iniciais de investigação, os antagonistas dos receptores-3 da histamina, maioritariamente expressos a nível central, têm demonstrado boa eficácia como potenciais fármacos anti-obesidade. Por um lado, apresentam eficácia significativa na indução de perda de peso e diminuição do apetite e, por outro, ao serem quase unicamente expressos a nível central, apresentam uma taxa de efeitos adversos periféricos muito reduzida. Aguarda-se, portanto, com expectativa a sua possível aprovação. (Valentino, Michael A. et al., 2010)

- **Agonistas da Leptina**

Tal como referido anteriormente, a leptina trata-se de uma hormona-chave em todo o processo de regulação do apetite e estabelecimento da obesidade. Em indivíduos normais, a sua secreção a nível dos adipócitos sinaliza o hipotálamo dos níveis de reserva de gordura corporal, tratando-se, principalmente, de uma hormona anorexigénica. Sabe-se que em adultos obesos, o excesso de gordura corporal, ao contrário daquilo que seria de esperar, não conduz a uma sinalização efectiva de leptina a nível central com diminuição do apetite e consequente perda de peso. O que efectivamente ocorre é, e apesar de níveis plasmáticos muito elevados, uma insensibilidade/resistência à acção da leptina. Vários ensaios clínicos têm sido levados a cabo no sentido de demonstrar a efectividade da administração de análogos/agonistas exógenos da leptina, sem, no entanto, resultados animadores. Nos estudos efectuados, os grupos de indivíduos obesos aos quais se administrou leptina recombinante não obteve perda de peso estatisticamente significativa quando comparada com os grupos placebo. (Zelissen, P.M.J. et al., 2005)

Surge, assim, o axokine, um factor neurotrófico ciliar (CNTF), que activa os receptores leptina-like em indivíduos com resistência à acção da leptina através da activação dos CNTF hipotalâmicos. Apesar de precoce, tudo indica tratar-se de um poderoso auxiliar na terapêutica anti-obesidade, visto, nos ensaios clínicos realizados, ter capacidade de reduzir significativamente o peso corporal bem como possuir um bom perfil de segurança. O único entrave à sua eficácia parece ser a existência de indivíduos que formam anticorpos anti-axokine, pelo que, estão a ser realizados ensaios clínicos no sentido de perceber quais os indivíduos aos quais a administração de axokine poderá beneficiar. (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006)

- **Neuropeptídeo Y**

O NPY, produzido no hipotálamo e de estrutura muito semelhante ao PYY (secretado no tracto gastro-intestinal), tem descrito 6 sub-tipos diferentes de receptores (Y1 a Y6). Sabemos que os receptores Y1 e Y2 estão envolvidos na regulação do apetite, nomeadamente no aumento do apetite bem como diminuição da termogénese. O antagonismo dos receptores Y1 e Y2 tornou-se, portanto, um alvo no combate à obesidade. Os resultados até então têm sido animadores no que toca à capacidade de indução de perda de peso, porém, existem relatos de elevação significativa das enzimas hepáticas nos obesos em estudo. (Bays, Harold E., 2004)

- **Análogos do GLP-1**

Outros fármacos em estudo para o tratamento da obesidade são o liraglutide e o exenatide, análogos do peptídeo 1 glucagon-like (GLP-1) humano. Esta incretina libertada pelas células L no ileon distal e cólon, insulínica, possui um efeito supressor do apetite ao retardar o esvaziamento gástrico bem como ao ligar-se a receptores existentes a nível do tronco cerebral. Além destas acções, inibe a secreção de glucagon e estimula a secreção de

insulina. O exenatide e o liraglutide são actualmente utilizados no tratamento da DM tipo 2 como adjuntos da metformina e/ou sulfonilureias, permitindo um controlo favorável da glicémia ao diminuir a resistência à insulina, a concentração de hemoglobina glicosilada (HbA1c) bem como os valores de tensão arterial sistólica e diastólica.

Recentemente, o exenatide foi associado a um hipotético maior risco de desenvolvimento de pancreatite aguda, risco este refutado em vários ensaios clínicos realizados. Assim, pensa-se que tanto o exenatide como o liraglutide podem tratar-se de óptimos aliados no tratamento quer da DM tipo 2 como da obesidade pelos seus efeitos supressores do apetite. Num estudo realizado por (Astrup, Arne et al., 2009), com 564 adultos obesos não diabéticos, distribuídos por três grupos: terapêutica com placebo, terapêutica com liraglutide e terapêutica com orlistat, todos sujeitos a dieta hipocalórica e exercício físico associados, pretendeu-se verificar a eficácia bem como o perfil de segurança do liraglutide. Os resultados mostram uma perda de peso significativamente maior para o grupo liraglutide tanto quando comparado com o grupo placebo como com o grupo orlistat, bem como, uma redução significativa do perímetro abdominal, da pressão arterial sistólica e diastólica e da frequência quer de diabetes quer de síndrome metabólico. Quanto ao perfil de segurança, o liraglutide mostrou ser um fármaco seguro, porém, com maior frequência de episódios de náuseas, vómitos e aumento da frequência cardíaca quando comparada com os outros grupos. Em jeito de conclusão, o liraglutide aparenta possuir, tal como o exenatide, uma boa relação eficácia-segurança e tratar-se, portanto, de um fármaco benéfico no combate à obesidade. Além destes dois fármacos, estão em fases muito precoces de investigação, outras duas moléculas, o taspoglutide e a albiglutide. (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006) (Astrup, Arne et al., 2009) (Field, Benjamin C.T. et al., 2009)

- **Oxintomodulina**

A oxintomodulina é libertada no período pós-prandial pelas células-L do intestino delgado concomitantemente com o GLP-1, numa relação directamente proporcional à ingestão calórica, traduzindo uma sensação de saciedade resultado do atraso no esvaziamento gástrico. Assim, a administração pré-prandial de oxintomodulina reduz o apetite e consequentemente a ingestão calórica, resultando numa significativa perda de peso. Apesar de, tal como o GLP-1, resultar da clivagem do precursor do proglucagon, a acção da oxintomodulina é mais potente pois actua directamente nos núcleos arqueados e estimula os neurónios POMC, enquanto o GLP-1, primeiramente actua nos núcleos do tracto solitários, ou seja, não tem uma acção propriamente directa no controlo do apetite. Em ratos concluiu-se, que além da diminuição da ingestão calórica, contribui para o incremento do gasto energético, por interferência no metabolismo tiroideu. Existem poucos estudos em humanos acerca da influência da oxintomodulina no gasto energético corporal, porém, há dados que corroboram esta teoria, como é o caso do estudo levado a cabo no Hospital de Hammersmith, em Londres, que concluiu que a administração pré-prandial de oxintomodulina, contribui para o aumento da sensação de saciedade e portanto para a redução do aporte calórico e, concomitantemente, para o aumento dos gastos energéticos durante períodos de actividade física (não altera os gastos basais) em comparação com grupos placebo perante actividade física semelhante. Não foram reportados efeitos secundários relevantes, apenas náuseas por um participante, pelo que é muito bem tolerada. Apesar de serem necessários mais estudos tanto a curto como a longo prazo, tudo parece sugerir que a oxintomodulina é um promissor fármaco no combate anti-obesidade. (Wynne, K. et al., 2006) (Field, Benjamin C.T. et al., 2009) (Valentino, Michael A. et al., 2010)

- **Antagonistas da Grelina**

A grelina, tal como a obestatina, é sintetizada pelas células do fundo gástrico, tratando-se de um ligando endógeno do receptor da hormona do crescimento. Os seus níveis plasmáticos encontram-se aumentados no período pré-prandial e diminutos no pós-prandial. Acelera o esvaziamento gástrico, aumentando o apetite, regula o metabolismo dos hidratos de carbono com diminuição da libertação de insulina, e, tem diversas acções a nível cardíaco, pancreático, renal e gonadal. Por se tratar do mais potente agente endógeno orexigénico, o seu antagonismo é um dos mais desejados alvos no combate à obesidade. Neste sentido, são quatro as estratégias para tentar alcançar este antagonismo: a) inibição da secreção de grelina a nível gástrico, b) neutralização da grelina circulante, c) antagonismo dos receptores da grelina, d) agonismo parcial dos receptores da grelina. O grande desafio passa por perceber as acções exactas da grelina nos diferentes tecidos, os possíveis efeitos secundários e a melhor forma de construir um fármaco que antagonize a sua acção. Trata-se, sem dúvida, de um possível alvo no futuro do tratamento da obesidade, um dos que mais potencial tem para ser realmente eficaz. Aguarda-se com expectativa novos desenvolvimentos neste sentido. (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006) (Gualillo, Oreste et al., 2008)

- **Agonistas da Colecistoquinina**

A colecistoquinina (CCK) é uma hormona anorexigénica produzida no período pós-prandial, pelo estômago, bexiga, pâncreas e intestino delgado. A nível do SNC actua em dois tipos diferentes de receptores, o CCK-A e o CCK-B. Como resultado da ligação aos receptores CCK-A origina uma sensação de saciedade culminando num menor aporte calórico. Regula, ainda, o esvaziamento vesical, gástrico e a motilidade intestinal. Vários ensaios clínicos estão em curso no sentido de averiguar a efectividade e segurança da administração oral de agonistas CCK, particularmente, os que vão actuar a nível dos

receptores CCK-A, atrasando o esvaziamento gástrico traduzindo-se numa sensação de saciedade e conseqüente menor aporte calórico. Os dados existentes apontam no sentido de se tratar de uma opção viável, porém, são necessários mais estudos para que se possa afirmar a sua potencialidade nesta área. (Bays, Harold E., 2004) (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006)

- **Peptídeo YY**

O peptídeo YY, tal como o GLP-1 é secretado pelas células enteroendócrinas da porção distal do tracto gastro-intestinal em resposta à ingestão alimentar. A sua secreção, ao diminuir os níveis de NPY e aumentar os de POMC, resulta numa sensação de saciedade a nível hipotalâmico. Nos ensaios em estudo, concluiu-se que a administração pré-prandial de PYY diminui a ingestão alimentar durante a refeição por transmitir a esperada sensação fisiológica pós-prandial de saciedade, antes da refeição efectivamente se iniciar. No entanto, ainda longo parece ser o caminho para se poder considerar a administração de PYY um novo fármaco anti-obesidade, quer pela precocidade dos estudos, quer pela complexidade das vias em que está envolvido. (Bays, Harold E., 2004) (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006)

- **Peptídeo Pancreático**

Estruturalmente semelhante ao PYY e ao NPY, o Peptídeo Pancreático (PP), é produzido no período pós-prandial pelo pâncreas e actua a nível hipotalâmico. Reduz o apetite por estabelecer uma sensação de saciedade, existindo vários ensaios clínicos em curso debruçados sobre a sua possível acção anti-obesidade. Os resultados após a administração intravenosa de PP, pré-prandial, em indivíduos saudáveis não-obesos, têm sido animadores, com redução significativa de apetite e conseqüentemente da ingestão calórica na refeição seguinte. No entanto, é rapidamente degradado na circulação sanguínea, pelo que para vir a

tornar-se num fármaco efectivo, terão de ser desenvolvidos agonistas de longa duração dos receptores do PP de modo a evitar a rápida destruição quando em circulação. (Field, Benjamin C.T. et al., 2009) (Valentino, Michael A. et al., 2010)

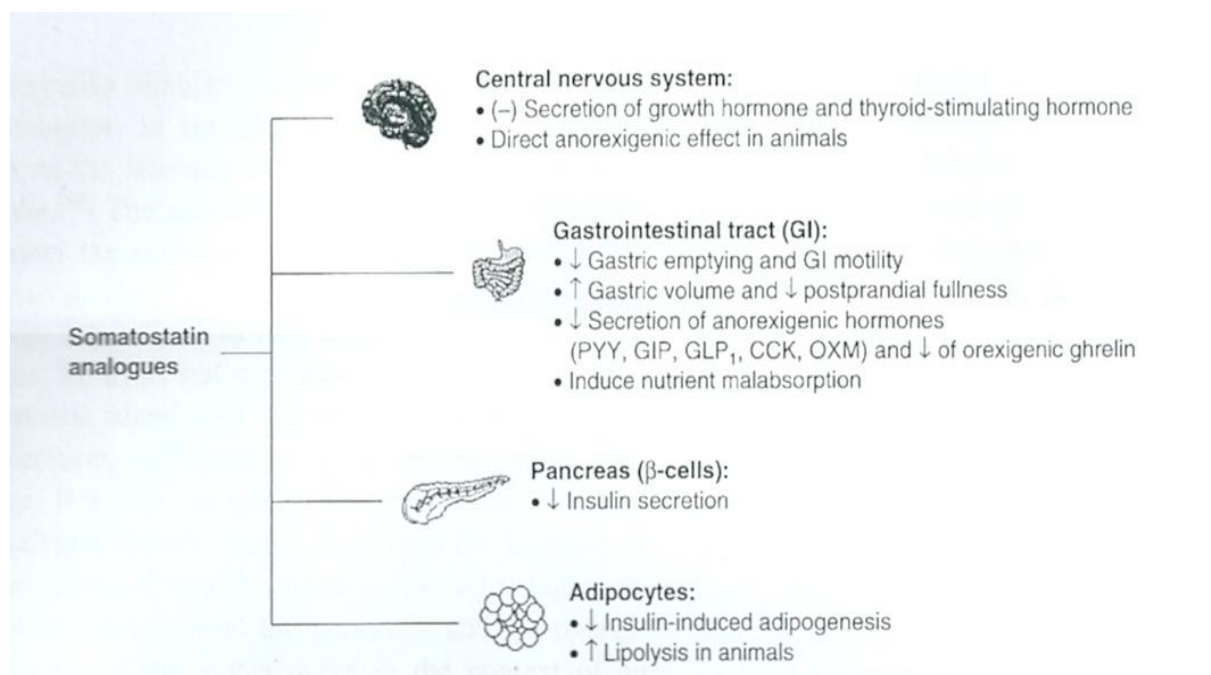
- **Análogos da Somatostatina**

Os análogos da somatostatina (octreótido e lanreótido) começaram por ser usados em crianças com obesidade hipotalâmica, isto é, com disfunção do hipotálamo (por exemplo, tumores cerebrais). Esta disfunção resultava numa hiperinsulinémia e ganho de peso. Face a resultados satisfatórios, com perda de peso significativa bem como estabilização a longo-prazo do mesmo, foram realizados estudos em adultos obesos, com o pré-requisito de terem hiperinsulinémia associada. Esta associação é muito frequente dado a secreção de insulina ser proporcional à quantidade de gordura corporal. Se no SNC a insulina tem um efeito anorexigénico, a nível do tecido adiposo contribui para a adipogénese e aumento de reservas energéticas, tornando-se, a sua supressão num alvo no combate à obesidade. A somatostatina actua como inibidor da libertação da hormona de crescimento (GH) bem como do glucagon (inibe receptores SST2) e da insulina (inibe receptores SST5) a nível pancreático. (FIGURA 13)

A inibição da secreção de insulina permite regular a homeostasia da glucose e a sensibilidade à insulina, pelo que, apesar de a curto-prazo, resultar em hiperglicémia após a sua administração, este efeito, desvanece-se a longo-prazo e, a supressão mantida da libertação de insulina contribui para diminuir a adipogénese, resultando numa diminuição de peso corporal. Nos estudos realizados, com octreótido 40 ou 60 mg, em adultos obesos com hiperinsulinémia, esta diminuição mostrou ser estatisticamente significativa comparativamente aos grupos placebo. No entanto, são necessários mais estudos a longo-

prazo para se poder avaliar verdadeiramente o seu custo-efectividade bem como a sua segurança. (Tzotzas, Themistoklis et al., 2008)

FIGURA 13 – EFEITOS DOS ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA NA HOMEOSTASE ENERGÉTICA



Adaptado de: Tzotzas, Themistoklis et al. (2008).

- **Obestatina**

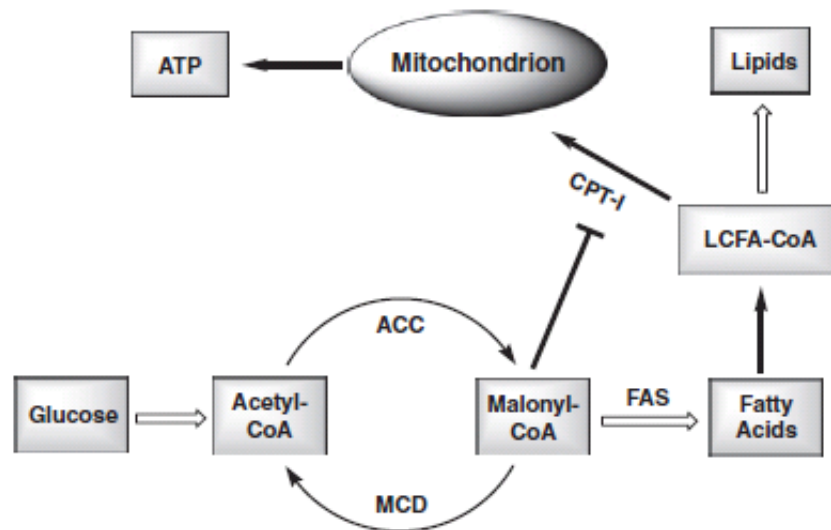
Outro alvo no combate à obesidade é a obestatina, um peptídeo descoberto em 2005 e produzido maioritariamente a nível gástrico pelas células oxínticas bem como em menor percentagem pelos ilhéus periféricos pancreáticos. Apesar do seu efeito na regulação do apetite ainda gerar controvérsia dentro da comunidade científica, estudos em roedores obesos permitiram concluir que a administração de obestatina humana conduziu a perda de peso, quer pelo atraso no esvaziamento gástrico como pela diminuição na ingestão alimentar. Assim, o primeiro passo na investigação deste peptídeo está dado, sendo os resultados animadores.

Mais estudos serão necessários para clarificar o potencial papel da obestatina a nível da terapêutica da obesidade. (Subasinghage, Anusha P. et al., 2010)

- **Malonil Co-A**

Recentemente descoberto o seu papel na regulação da saciedade, o malonil Co-A está envolvido na regulação de múltiplas vias enzimáticas. (FIGURA 14)

FIGURA 14- REGULAÇÃO DOS NÍVEIS DE MALONIL CO-A



Adaptado de: Tang, Haifeng et al. (2010). Diferentes vias enzimáticas envolvidas na regulação dos níveis de Malonil Co-A.

É sintetizado a partir de acetil Co-A pela acetil Co-A carboxilase. É metabolizado pela sintetase dos ácidos gordos (FAS) que o incorpora nas cadeias longas dos ácidos gordos e pela malonil Co-A descarboxilase que o transforma novamente em acetil Co-A. O malonil Co-A é ainda, um potente inibidor da carnitina palmitotransferase-I (CPT-I), participando na regulação do catabolismo dos ácidos gordos. Esta inibição da CPT-I conduz por sua vez à inibição da oxidação dos ácidos gordos, favorecendo a sua síntese. Por outro lado, a inibição da FAS resulta numa acumulação de malonil Co-A originando a sensação de saciedade e

inibição do apetite. Vários ensaios experimentais sugerem que os inibidores da malonil Co-A descarboxilase, ao conduzirem a um acúmulo de malonil Co-A a nível do hipotálamo, podem ser o futuro no tratamento da obesidade, pela sensação de saciedade e consequente redução de peso corporal que daí resulta. (Tang, Haifeng et al., 2010)

- **Diazóxido**

O diazóxido é um activador dos canais de potássio que, a nível das células β pancreáticas, reduz a secreção de insulina. Útil no tratamento da hipoglicémia, sabe-se hoje, que tem igualmente benefícios no tratamento da obesidade por prevenir o acúmulo de reservas de gordura corporais. No entanto, além de se encontrar em fases precoces de investigação no que toca à sua eficácia, há que ter atenção especial no que toca ao seu perfil de segurança, particularmente nos casos de obesos hiperinsulinémicos. (Valentino, Michael A. et al., 2010)

- **Agonistas dos receptores β_3 adrenérgicos**

Os receptores β_3 adrenérgicos, presentes a nível do tecido adiposo, nos adipócitos, estimulam a lipólise, oxidação dos ácidos gordos e aumento da actividade da insulina no tecido adiposo. Assim, os agonistas destes receptores têm sido amplamente estudados, contudo, sem resultados particularmente animadores no que diz respeito à eficácia como opção na terapêutica da obesidade. As razões de tais resultados parecem dever-se ao número reduzido de receptores β_3 adrenérgicos presentes no tecido adiposo humano quando comparados com ratos. (Valentino, Michael A. et al., 2010)

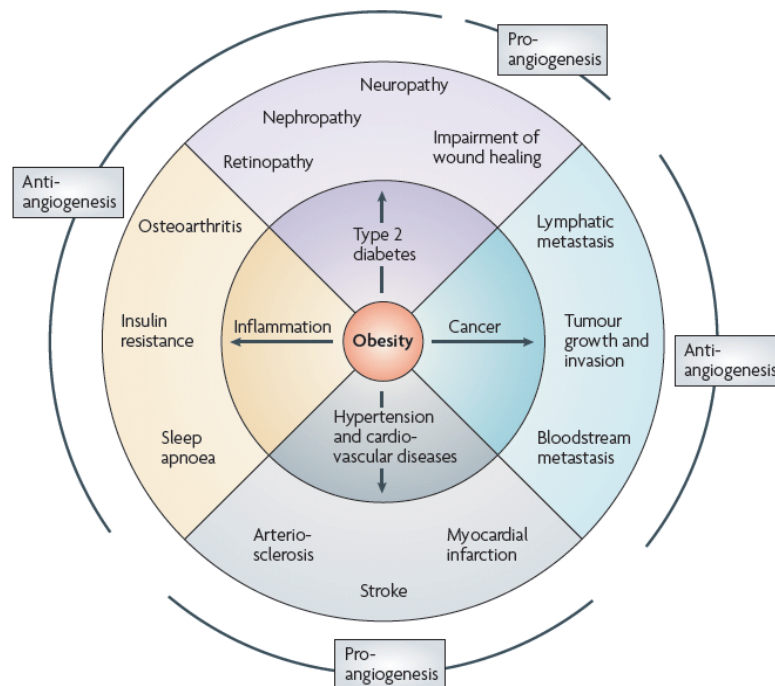
- **Estimuladores angiogénicos**

O tecido adiposo, particularmente o castanho, trata-se do tecido mais vascularizado do organismo humano. Como em qualquer tecido, a angiogénese é preponderante na sua

expansão e reparação, possuindo, assim, um papel de extrema importância no metabolismo do tecido adiposo. Por sua vez, a obesidade está na maioria dos casos associada a uma desregulação patológica da angiogénese em múltiplos tecidos, incluindo o tecido adiposo.

(FIGURA 15)

FIGURA 15 – PAPEL DA ANGIOGÉNESE NAS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À OBESIDADE



Adaptado de: Cao, Yihai (2010). A obesidade condiciona um estado de angiogénese patológico de que podem resultar múltiplas condições.

Em vários tecidos, a estimulação da angiogénese é prejudicial, como é o caso, das neoplasias, retinopatia, neuropatia e nefropatia diabéticas, inflamações crónicas como a aterosclerose. No entanto, no tecido adiposo castanho metabolicamente activo, a angiogénese é um processo benéfico, na medida em que acelera a termogénese, tornando-se num alvo na terapêutica da obesidade. Porém, a mesma angiogénese é necessária à adipogénese e pode contribuir para o desenvolvimento de uma disfunção endotelial e inflamação crónica. Este

papel benéfico/maléfico está dependente de uma variação inter-individual, pelo que o grande desafio, actualmente, consiste em perceber se pretendemos uma inibição ou activação da angiogénese como meio de combate à obesidade. Estudos recentes parecem indicar que a resposta depende do estado metabólico do tecido adiposo de cada indivíduo obeso. Assim, nos casos em que o tecido adiposo castanho é metabolicamente activo, a activação da angiogénese vai desencadear um aumento dos gastos energéticos. Já nos indivíduos obesos em que o tecido adiposo não é metabolicamente activo, a inibição da angiogénese parece ser benéfica pois vai impedir a adipogénese. Outra questão não menos pertinente são os efeitos sistémicos de uma activação/inibição da angiogénese, como são o caso das complicações cardiovasculares ou neurológicas. Para resolver esta questão, pondera-se a administração de moduladores sistémicos da angiogénese nos indivíduos que poderão beneficiar com a administração de activadores da angiogénese (os que têm tecido adiposo castanho metabolicamente activo). Assim, além da oportunidade de tratamento da obesidade, pode-se, concomitantemente, resolver alguns distúrbios metabólicos e complicações relacionadas com a obesidade. (Cao, Yihai, 2010)

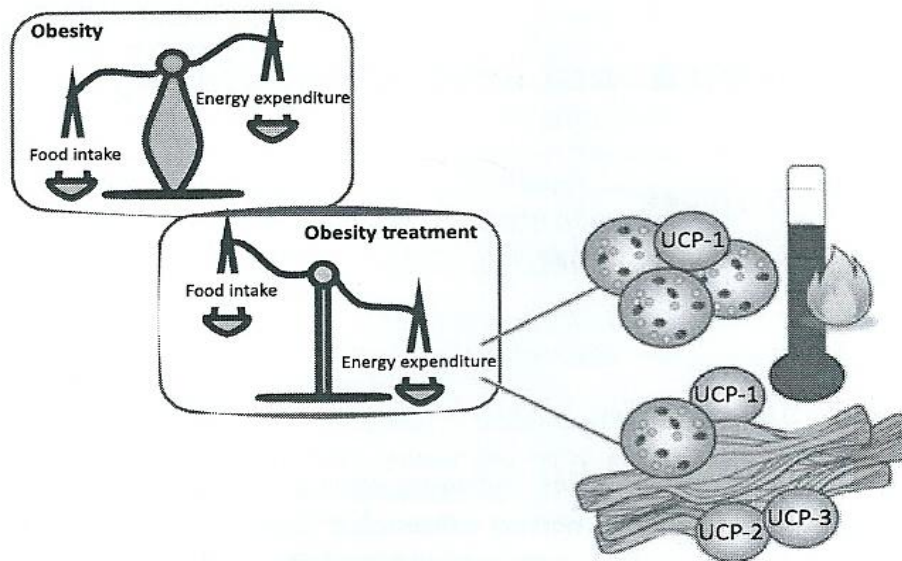
- **IL-6**

O tecido adiposo é a principal fonte de secreção da IL-6 plasmática. Os seus níveis encontram-se frequentemente elevados em doentes obesos. Curiosamente, a injeção experimental de IL-6 nos ventrículos cerebrais de ratos conduziu a uma diminuição progressiva das reservas de gordura corporal. Neste sentido, estão em progresso novos estudos que visam entender a real potencialidade da administração desta citocina no tratamento da obesidade. (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006)

- **Estimulação da termogênese**

O balanço energético corporal resulta de três grandes componentes, a taxa metabólica basal, o exercício e actividade física e a termogênese. É a nível do hipotálamo que através de sinalizadores periféricos, como a grelina, leptina e insulina, a regulação do consumo energético é controlada. Estudos recentes têm demonstrado que os miócitos derivam de uma linhagem celular semelhante à dos adipócitos do tecido adiposo castanho, com similaridade de funções. Se no tecido adiposo castanho, a capacidade termogénica depende da expressão da proteína 1 não-acoplada (UCP-1), no tecido muscular esquelético, são as UCP-2 e UCP-3 que têm expressão. (FIGURA 16)

FIGURA 16 – MECANISMO DE TERMOGÉNESE



Adaptado de: Clarke, Iain J. and Henry, Belinda A. (2010). Possível alvo terapêutico no combate à obesidade, aumentando o potencial termogénico do tecido adiposo castanho e do músculo-esquelético.

Sabe-se, assim, que no período pós-prandial, a elevação dos níveis de leptina, resulta, entre muitas funções, num aumento da termogênese quer a nível do tecido adiposo castanho

(mediada pelas UCP-1) como no tecido muscular esquelético (mediada pelas UCP-2 e UCP-3). Por esta ordem de ideias e, visto o tecido muscular esquelético representar cerca de 40% da massa corporal total de um adulto, a manipulação dos processos de termogénese a nível do músculo-esquelético parece ter tudo para se tornar num aliado na terapêutica anti-obesidade, na medida em que ao aumentar-se a termogénese pós-prandial, evita-se que as reservas energéticas sejam utilizadas na acumulação de tecido adiposo e conseqüentemente num ganho de peso corporal. (Clarke, Iain J. and Henry, Belinda A., 2010)

- **Lactoferrina**

A lactoferrina é uma glicoproteína ligadora de ferro existente no leite materno em altas concentrações. Tem várias funções, nomeadamente, propriedades antioxidantes, antibacteriológicas, antivirais e, pensa-se, potencial na prevenção de neoplasias. Recentemente e por acaso, foi descoberta outra propriedade fascinante da lactoferrina, a sua capacidade de interferir no metabolismo lipídico, reduzindo a gordura visceral. A principal fonte de lactoferrina num adulto é o leite de vaca. Como durante o processo de pasteurização, as temperaturas elevadas inactivam a lactoferrina, é no queijo fresco que se consegue obter a maior percentagem desta glicoproteína. Ainda assim, acaba por ser degradada no estômago, por pepsinas. A solução para otimizar a administração de lactoferrina é recorrer a tabletes (eLF) que resistem à degradação gástrica. A sua acção anti-adipogénica parece estar relacionada com o seu receptor LRP1, que participa na incorporação dos quilomícrons a nível hepático, no transporte pós-prandial lipídico e é também expresso a nível da gordura visceral. A ligação da lactoferrina ao receptor LRP1 bloqueia a incorporação lipídica na gordura visceral, contribuindo desta forma para a sua redução. Num estudo japonês (Ono, Tomoji et al., 2010) com obesos japoneses, durante um período de 8 semanas, os resultados foram bastante animadores. (FIGURA 17) Outro ponto de extrema importância é a inexistência de reacções adversas documentadas. Assim, este estudo, em concordância com outros

previamente realizados, permitiu concluir que a administração de lactoferrina bovina exógena (eLF) permite reduzir a gordura visceral, tanto em homens como em mulheres, sem necessidade de qualquer modificação de estilo de vida. Apesar de precoce, tudo indicia estarmos perante um promissor alvo no controlo da obesidade, particularmente, da acumulação de gordura visceral. (Ono, Tomoji et al., 2010)

FIGURA 17 – RESULTADOS DO ESTUDO JAPONÊS UTILIZANDO eLF

Table 3. Changes in anthropometric and circulatory parameters after taking enteric-coated lactoferrin (eLF) or control tablets for 8 weeks (Mean values and standard deviations for thirteen subjects per group)

| Parameter | Group | Week 0 | | Week 4 | | ΔValue at week 4† | | Week 8 | | ΔValue at week 8‡ | | P§ | | | P | |
|---------------------------------|---------|--------|------|--------|------|-------------------|------|--------|------|-------------------|------|--------|-------|--------------|--------|--------|
| | | Mean | sd | Mean | sd | Mean | sd | Mean | sd | Mean | sd | Time | Group | Time x group | Week 4 | Week 8 |
| Weight (kg) | Control | 72.9 | 17.0 | 72.5 | 17.5 | -0.3 | 1.1 | 73.9 | 20.1 | +1.0 | 4.0 | 0.0047 | 0.55 | 0.045 | 0.037 | 0.013 |
| | eLF | 77.7 | 12.3 | 76.4* | 12.0 | -1.3 | 1.2 | 76.2** | 11.7 | -1.5 | 1.4 | | | | | |
| BMI (kg/m ²) | Control | 27.7 | 2.9 | 27.6 | 3.0 | -0.2 | 0.4 | 28.0 | 3.7 | +0.3 | 1.2 | 0.0040 | 0.23 | 0.053 | 0.12 | 0.041 |
| | eLF | 30.0 | 4.8 | 29.5* | 4.6 | -0.5 | 0.5 | 29.4** | 4.37 | -0.6 | 0.6 | | | | | |
| Waist circumference (cm) | Control | 93.2 | 12.9 | 93.2 | 13.4 | 0.0 | 6.8 | 92.3 | 12.0 | -0.9 | 3.3 | 0.0049 | 0.30 | 0.083 | 0.45 | 0.073 |
| | eLF | 99.6 | 10.1 | 97.4 | 9.1 | -2.2 | 2.1 | 95.2** | 8.9 | -4.4 | 4.0 | | | | | |
| Hip circumference (cm) | Control | 101.9 | 10.1 | 100.0 | 8.9 | -1.9 | 4.5 | 101.7 | 10.0 | -0.2 | 1.8 | 0.0036 | 0.35 | 0.053 | 0.54 | 0.032 |
| | eLF | 105.7 | 7.4 | 104.1 | 7.7 | -1.6 | 2.1 | 103.1* | 6.5 | -2.6 | 2.9 | | | | | |
| Systolic blood pressure (mmHg) | Control | 132.0 | 8.7 | 132.7 | 9.6 | +0.7 | 10.4 | 126.8 | 11.9 | -5.2 | 9.4 | 0.07 | 0.18 | 0.62 | | |
| | eLF | 128.2 | 11.3 | 125.8 | 9.8 | -2.5 | 8.1 | 124.9 | 6.8 | -3.3 | 8.5 | | | | | |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | Control | 78.6 | 14.1 | 83.6 | 9.7 | +5.0 | 15.3 | 78.8 | 11.0 | +0.2 | 12.6 | 0.30 | 0.92 | 0.62 | | |
| | eLF | 79.5 | 11.9 | 80.8 | 9.6 | +1.3 | 7.8 | 79.7 | 9.4 | +0.2 | 10.0 | | | | | |
| Pulse rate (beats/min) | Control | 80.3 | 11.6 | 81.8 | 9.6 | +1.5 | 10.1 | 79.1 | 10.2 | -1.2 | 12.9 | 0.033 | 0.29 | 0.47 | | |
| | eLF | 77.6 | 11.8 | 79.8 | 8.4 | +2.2 | 8.9 | 72.8 | 10.0 | -4.8 | 9.1 | | | | | |

Mean value was significantly different from that at baseline (week 0): * P<0.05, ** P<0.01 (Dunnett's test).

† The value is the change from week 0 to week 4.

‡ The value is the change from week 0 to week 8.

§ Repeated-measures ANOVA.

|| ANCOVA.

Adaptado de: Ono, Tomoji et al. (2010).

• Antagonismo PPAR γ

Os receptores activados por proliferadores de peroxissomas (PPAR) têm também importantes funções a nível do controlo do peso corporal. Os PPAR γ , localizados no tecido adiposo, estão envolvidos num aumento da adipogénese a partir de fibroblastos. O antagonismo destes receptores tem sido estudado no sentido de que ao inibirmos a sua activação, impedimos a formação de mais tecido adiposo, ao mesmo tempo que se potencia a acção da leptina e da adiponectina. Os resultados, até então, mostram um aumento da

termogénese associado a diminuição da massa de tecido adiposo e por consequência perda de peso corporal. (Bays, Harold E., 2004)

- **Adiponectina**

A adiponectina, uma hormona produzida pelo tecido adiposo, encontra-se frequentemente diminuída nos doentes obesos ou com DM tipo 2. Concentrações sanguíneas elevadas desta hormona relacionam-se com um aumento da termogénese, oxidação dos ácidos gordos bem como aumento da sensibilidade à insulina. Existem vários ensaios clínicos em curso que se debruçam sobre a potencialidade da adiponectina como terapêutica da obesidade. (Bays, Harold E., 2004)

- **Análogos da Amilina**

A pramlintida, um análogo sintético da amilina, começou por ser estudada como potencial adjunto da insulina no tratamento dos DM insulino-dependentes. A sua acção estimuladora da insulina revelou bons resultados no controlo da glicemia em doentes diabéticos, bem como redução de peso significativa nos mesmos. Descortinou-se que retarda o esvaziamento gástrico e reduz a ingestão calórica e, é igualmente capaz de aumentar a sensibilização, em ratos, à acção da leptina. O estudo em doentes obesos não diabéticos é o desafio imediato no sentido de perceber o seu verdadeiro benefício anti-obesidade. (Bays, Harold E., 2004) (Field, Benjamin C.T. et al., 2009) (Valentino, Michael A. et al., 2010)

- **Inibidores da Lipina**

Recentemente foi identificado um novo gene envolvido no controlo do gasto/armazenamento de gordura corporal. Este gene codifica a lipina, encontrada no tecido muscular e hepático, sabendo-se que mutações a este nível se relacionam com a lipodistrofia. Sabe-se, igualmente, que a nível hepático contribui para aumentar as reservas de gordura, a

nível muscular regula o dispêndio energético. Quando a lipina está presente, o músculo escolhe como substrato preferencial os hidratos de carbono, porém, na sua ausência, é a gordura que surge como preferida. Desta forma, procura-se e estuda-se a inibição da lipina no sentido de se tornar um possível agente no combate à obesidade. (Reue, Karen, 2005) (Chaput, Jean-Philippe and Tremblay, Angelo, 2006)

- **Cetilistat**

Como tentativa de melhorar os efeitos adversos do orlistat, surgiu o cetilistat que, tal como o orlistat é um inibidor das lipases gastro-intestinais, com eficácia semelhante porém com um número significativamente inferior de reacções adversas reportadas. Os ensaios clínicos em estudo apontam com grande expectativa para este fármaco como um possível “substituto” do orlistat porém são necessários mais estudos para o podermos afirmar com toda a certeza. (Valentino, Michael A. et al., 2010)

- **Inibição da 11 β - HSD1**

A conversão de cortisona inactiva para cortisol activo em inúmeros tecidos, incluindo o adiposo, é realizada através da 11 β - hidroxesteróide desidrogenase tipo 1 (11 β - HSD1). A inibição desta enzima pela carbenoxolona, um inibidor não-selectivo, mostrou ser ineficaz no que toca à perda de peso, pelo que, múltiplos estudos estão a ser desenvolvidos com inibidores selectivos de forma a garantir uma maior efectividade a nível do tecido adiposo com perda de peso e aumento da sensibilidade à insulina. (Valentino, Michael A. et al., 2010)

Terapêuticas de combinação

Face a inúmeras respostas insatisfatórias de grande parte dos fármacos, quando em monoterapia, iniciaram-se vários estudos com vista a avaliar a eficácia e segurança de terapêuticas combinadas. O principal objectivo trata-se de obter um sinergismo significativamente eficaz e com perfis de segurança adequados. Actualmente estão em ensaios clínicos várias combinações, bupropion associado a naltrexona, bupropion e zonisamida, topiramato e fentermina, bem como, a associação da pramlintida à leptina. As combinações bupropion com naltrexona e topiramato com fentermina são as que se encontram em fases mais avançadas de investigação, comprovando-se que quando em combinação, estes fármacos alcançam melhores resultados comparativamente à administração isolada dos seus componentes. (Gadde, Kishore M and Allison, David B., 2009)

- **Bupropion+Naltrexona**

A combinação do bupropion com a naltrexona encontra-se em fases finais de investigação, aguardando-se apenas a sua aprovação pela FDA. Provou, em inúmeros ensaios clínicos, tratar-se de um fármaco com um óptimo perfil de segurança, sem efeitos adversos relevantes (apenas náuseas em 4% dos pacientes a receber a combinação) com uma eficácia estatisticamente significativa (9,3% de perda de peso contra 5% dos grupo placebo e 41,5% com perdas superiores a 10% do peso corporal contra 20,2% dos grupos placebo). Por um lado, o bupropion actua inibindo a recaptção de dopamina e noradrenalina e activando vias hipotalâmicas relacionadas com POMC, provando já anteriormente, possuir potencial anorexigénico. A naltrexona, que isoladamente não possui capacidade de indução de perda de peso, quando associada ao bupropion potencia a activação das vias POMC. Esta potenciação é resultado de um antagonismo dos receptores opióides, que quando activados inibem estas

vias hipotalâmicas. (Gadde, Kishore M and Allison, David B., 2009) (Valentino, Michael A. et al., 2010)

- **Topiramato+Fentermina**

A associação do topiramato à fentermina surge com dois objectivos. O primeiro trata da obtenção de um fármaco significativamente eficaz, porém, o principal é a redução das doses dos seus componentes, de modo a diminuir a incidência dos efeitos adversos quando em monoterapia, nomeadamente os neuropsiquiátricos. Assim, encontrando-se em fases finais de vários ensaios clínicos, os resultados mostram uma eficácia significativamente relevante e, acima de tudo, ausência de efeitos adversos relevantes. Aguarda aprovação pela FDA e EMEA. (Valentino, Michael A. et al., 2010)

- **Bupropion+Zonisamida**

A combinação do bupropion, um anti-depressivo, com a zonisamida, um anti-epiléptico, encontra-se em ensaios clínicos de fase III com resultados promissores. Ao interferir com as vias dopaminérgicas, noradrenérgicas (bupropion) bem como com as serotoninérgicas (zonisamida) esta combinação conduz a uma maior perda de peso do que os seus componentes isoladamente. Provou possuir eficácia significativamente superior à de ambos os componentes quando em monoterapia, com perdas de peso de 9,2% versus 6,6% com zonisamida isolada, 3,6% com bupropion e 0,4% quando comparado com grupos placebo. Quanto ao perfil de segurança, os efeitos adversos observados são semelhantes aos de cada fármaco quando usados em monoterapia, ou seja, náuseas, insónia, irritabilidade, ansiedade, boca seca e cefaleias. (Gadde, Kishore M. et al., 2007) (Gadde, Kishore M and Allison, David B., 2009) (Valentino, Michael A. et al., 2010)

- **Pramlintida+Leptina**

Por último, outra combinação que se encontra em estudo, embora em fases precoces, é a associação da pramlintida à leptina. A pramlintida, tal como referido anteriormente, é um análogo da amilina que isoladamente produz perdas de peso modestas. Da mesma forma, a administração de leptina, hormona anorexigénica sintetizada a nível do tecido adiposo, tem vindo a demonstrar perdas de peso significativas embora igualmente modestas. Surge, assim, a combinação de ambos de modo a obter um sinergismo de acção e de resultados em termos de perda de peso. Dos ensaios clínicos realizados, a combinação da pramlintida com a leptina mostrou perdas de peso de 9,9 kg contra 7,2 kg da pramlintida isolada e 7,2 kg da leptina. As reacções adversas reportadas incluem apenas náuseas. (Gadde, Kishore M and Allison, David B., 2009)

10. COMENTÁRIOS FINAIS

O sistema endócrino da regulação do apetite envolve mais de 40 moléculas, enzimas e hormonas, num conjunto de vias complexas que se interligam. São inúmeros os sistemas, mecanismos e factores externos que influenciam a homeostase do apetite e energia corporal. O desconhecimento face a muitos destes mecanismos é das principais razões, senão a principal, para que múltiplos estudos tenham fracassado e, para que actualmente, as opções disponíveis no combate à epidemia que a obesidade representa sejam escassas. Por outro lado, os efeitos de muitos fármacos, a nível central e periférico, ainda permanecem pouco claros. O progressivo conhecimento destes mecanismos e a descoberta de novos alvos no combate à obesidade representam a esperança nesta área. O futuro da terapêutica da obesidade passa não só pela aprovação e entrada no mercado de múltiplos fármacos, mas também, cada vez mais, pelo estudo individual de cada doente obeso, no seu todo, adequando a terapêutica às suas características orgânicas e funcionais.

Salientar, contudo, que a mudança de hábitos comportamentais e alimentares bem como a prática de exercício físico serão sempre elementos cruciais ao sucesso terapêutico e individual. De igual forma, as terapêuticas combinadas estabelecer-se-ão, inevitavelmente, como o caminho a seguir, potenciando-se fármacos que em monoterapia não resultam em perda significativa mas que em união alcançam os objectivos pretendidos. Por outro lado, a precocidade na detecção da doença de que a obesidade se trata e a mentalização do doente de que efectivamente tem uma doença, são decisivos no sucesso do tratamento. Não menos relevante, a mudança social e comportamental da sociedade face à obesidade é algo emergente, enquanto não for encarada como uma doença crónica, tal como a hipertensão arterial ou a diabetes mellitus, será tarefa árdua tratá-la verdadeiramente. Há que unir esforços, quer políticos, científicos como educacionais no sentido de, primeiramente, prevenir

a obesidade e, quando tal não é possível, tratá-la como uma patologia grave e séria que acarreta inúmeras co-morbilidades e é, efectivamente, uma causa de morte real.

Em conclusão, apesar de ter decorrido praticamente um quarto de século desde o início do interesse no combate à obesidade e investigação de alvos terapêuticos, pouco foi conseguido a nível do tratamento farmacológico da doença. Com apenas um fármaco disponível actualmente no mercado, as esperanças estão depositadas nos inúmeros estudos e ensaios em curso. A maioria, contudo, encontra-se em fases precoces, e, embora muitos apresentem resultados bastante favoráveis, não se consegue discernir, quais os que terão maior potencial no combate a esta doença. Assim, a obesidade, continuará a ser, a epidemia do século XXI, aguardando-se ansiosamente a sua resolução, ou pelo menos, o abrandamento no ritmo de aparecimento de novos casos.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1- Ahima Rexford S, (2011) Digging Deeper into Obesity. *J Clin Invest.* Jun 1;121(6):2076-9
- 2- Aronne LJ et al., (2010) A clinical trial assessing the safety and efficacy of tarabanant, a CB1R inverse agonista, in obese and overweight patients: a high-dose study. *International Journal of Obesity.* 34, 919-935
- 3- Astrup Arne et al., (2009) Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* Nov 7;374(9701):1606-16
- 4- Astrup Arne, (2010) Drug Management of Obesity – Efficacy versus Safety. *N Engl J Med.* 363;3
- 5- Atkinson TJ, (2007) Central and peripheral neuroendocrine peptides and signalling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy. *Journal Compilation.* 9, 108-120
- 6- Bays Harold E, (2004) Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res.* Aug;12(8):1197-211
- 7- Beales PL, Kopelman PG, (1994) Options for the Management of Obesity. *Pharmacoeconomics.* Suppl.1: 18:32
- 8- Bolding O Thomas, (1974) Diethylpropion Hydrochloride: an Effective Appetite Supressant. *Current Therapeutic Research.* January Vol.16, no.1
- 9- Bray George A, (2000) A Concise Review on the Therapeutics of Obesity. *Nutrition.* June 16:953-960

- 10- Bray George A, (2009) Medications for obesity: mechanisms and applications. *Clin Chest Med.* Sep;30(3):525-38, ix
- 11- Cao Yihai (2010) Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* Feb;9(2):107-15
- 12- Cawthorne MA, (2007) Opportunities and challenges for the development of pharmacological therapies for obesity treatment. *Obes Rev.* Mar;8 Suppl 1:131-6
- 13- Chaput Jean-Philippe, Tremblay Angelo, (2006) Current and novel approaches to the drug therapy of obesity. *Eur J Clin Pharmacol.* Oct;62(10):793-803
- 14- Clapham JC, Arch JRS, (2006) Thermogenic and metabolic antiobesity drugs: rationale and opportunities. *Diabetes Obes Metab.* May;9(3):259-75
- 15- Clarke Iain J, Henry Belinda A, (2010) Targeting energy expenditure in muscle as a means of combating obesity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Jan;37(1):121-4
- 16- Curfman Gregory D, (1997) Diet pills redux. *N Engl J Med.* Aug 28;337(9):629-30
- 17- Dixon JB, O'Brien PE, (2002) Changes in comorbidities and improvements in quality of life after LAP-BAND placement. *Am J Surg.* Dec;184(6B):51S-54S
- 18- Elfhag K, Finer N, Rössner S, (2007) Who will lose weight on sibutramine and orlistat? Psychologic correlates for treatment success. *Diabetes Obes Metab.* 10, 498-505
- 19- Field Benjamin CT, Owais B Chaudhri, Bloom Stephen R, (2009) Obesity treatment: novel peripheral targets. *Br J Clin Pharmacol.* 68:6 830-843

- 20- Fong TM, Heymsfield SB, (2009) Cannabinoid-1 receptor inverse agonists: current understanding of mechanism of action and unanswered questions. *International Journal of Obesity*. 33, 947-955
- 21- Foster-Schubert Karen E, Cummings David E, (2006) Emerging Therapeutical Strategies for Obesity. *Endocrine Reviews*. 27(7):779-793
- 22- Frank Arthur (2004) The Long-Term Management of Obesity with Continuing Pharmacotherapy. *Obesity Research*. Vol 12, no. 11 Nov
- 23- Gadde Kishore M et al., (2007) Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *J Clin Psychiatry*. Aug;68(8):1226-9
- 24- Gadde Kishore M, Allison David B (2009) Combination Pharmaceutical Therapies for Obesity. *Expert Opin Pharmacother*. Apr;10(6):921-5
- 25- Gadde KM et al., (2006) Atomoxetine for weight reduction in obese women: a preliminar randomised controlled trial. *International Journal of Obesity*. 30, 1138-1142
- 26- Gualillo Oreste, Lago Francisca, Dieguez Carlos, (2008) Introducing GOAT: a Target for Obesity and anti-diabetic Drugs?. *Trends Pharmacol Sci*. Aug;29(8):398-401
- 27- Guan Xiao-Ming et al., (2010) Regulation of energy homeostasis by bombesin receptor subtype-3: selective receptor agonists for the treatment of obesity. *Cell Metab*. Feb 3;11(2):101-12
- 28- Gurevich-Panigrahi et al., (2009) Obesity: Pathophysiology and Clinical Management. *Curr Med Chem*.;16(4):506-21

- 29- Hansen DL et al., (2001) Predictors of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity. Results from the European multi-centre STORM trial. *International Journal of Obesity*. 25, 496-501
- 30- Hennes Sheridan, Perry Caroline M, (2006) Orlistat. *Drugs*. 66 (12): 1625-1656
- 31- Hennes Sheridan, Robinson Dean M, Lyseng-Williamson Katherine A, (2006) Rimonabant. *Drugs*. 66 (16): 2109-2119
- 32- Hofbauer Karl G, Nicholson Janet R, Boss Olivier, (2007) The Obesity Epidemic: Current and Future Pharmacologic Treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 47:565-92
- 33- Jobst Erin E et al., (2006) Hypothalamic regulatory pathways and potential obesity treatment targets. *Endocrine*. Feb;29(1):33-48
- 34- Kaplan Lee M, (2010) Pharmacologic Therapies for Obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. Mar;39(1):69-79
- 35- Lau David CW, (2007) Synopsis of the 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ*. Apr 10;176(8):1103-6
- 36- Lean Mike, Finer Nick, (2006) ABC of obesity, Management: part II- Drugs. *BMJ*. 333:794-7
- 37- Mantzoros Christos S, (2001) The role of leptin and hypothalamic neuropeptides in energy homeostasis: update on leptin in obesity. *Growth Hormone & IGF Research*. Supplement A. S85-S89

- 38- Millington George WM, (2007) The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutrition & Metabolism*. 4:18 doi: 10.1186/1743-7045-4-18
- 39- Nargund Ravi P, Strack AM, Fong TM, (2006) Melanocortin-4 receptor (MC4R) agonists for the treatment of obesity. *J Med Chem*. Jul 13;49(14):4035-43
- 40- Obesity:preventing and managing the global epidemic. Who serie 894
- 41- Ono Tomoji et al., (2010) Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets. *Br J Nutr*. Dec;104(11):1688-95
- 42- Padwal Raj S, Majumdar Sumit R (2007) Drug Treatments for Obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*. Apr 7;369(9568):1163-4
- 43- Proietto Joseph, Baur Louise A, (2004) Management of Obesity. *MJA*. 180:474-480
- 44- Reue Karen, (2005) Lipin, a lipodystrophy and obesity gene. *Cell Metab*. Jan;1(1):73-83
- 45- Samuelsson L, Gottsater A, Lindgarde F, (2003) Decreasing levels of tumour necrosis factor α and interleukin 6 during lowering of body mass index with orlistat or placebo in obese subjects with cardiovascular risk factors. *Diabetes Obes Metab*. 195-201
- 46- Sargent Bruce J, Moore Nicholas A, (2009) New central targets for the treatment of obesity. *Br J Clin Pharmacol*. Dec;68(6):852-6
- 47- Sargent Bruce J, Moore Nicholas A, (2009) New central targets for the treatment of obesity. *Br J Clin Pharmacol*. 68:6 852-860
- 48- Silverstone Trevor, (1997) Appetite Supressants. *Drugs*. 43 (6): 820-836

- 49-** Subasinghage Anusha P et al., (2010) Metabolic and structural properties of human obestatin {1-23} and two fragment peptides. *Peptides*. Sep;31(9):1697-705
- 50-** Suzuki Takao et al., (2009) Discovery of novel diarylketoxime derivatives as selective and orally active melanin-concentrating hormone 1 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. Sep 15;19(18):5339-45
- 51-** Tang Haifeng et al., (2010) Design and synthesis of a new class of malonyl-CoA decarboxylase inhibitors with anti-obesity and anti-diabetic activities. *Bioorg Med Chem Lett*. Oct 15;20(20):6088-92
- 52-** Teles Alberto Galvão et al., (2008) *Obesidade: Prevenção e Terapêutica*. Lisboa, Editora Presença
- 53-** Tzotzas Themistoklis et al., (2008) Use of somatostatin analogues in obesity. *Drugs*. 68(14):1963-73
- 54-** Vaag Allan, (2009) Neuroendocrine, metabolic and pharmacological control of feeding behaviour - closing in on antiobesity treatment. *J Physiol*. Jan 15;587(Pt 1):17-8
- 55-** Valentino Michael A, Lin Jieru E, Waldman Scott A, (2010) Central and peripheral molecular targets for antiobesity pharmacotherapy. *Clin Pharmacol Ther*. Jun;87(6):652-62
- 56-** Weigle David S, (2003) Pharmacological Therapy of Obesity: Past, Present and Future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 88(6): 2462-2469

- 57-** Wynne K et al., (2006) Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. Dec;30(12):1729-36
- 58-** Yanovski Susan Z, (2005) Pharmacotherapy for Obesity – Promise and Uncertainty. *N Engl J Med*. November 353;20
- 59-** Yanovski Susan Z, Yanovski Jack A (2002) Obesity. *N Engl J Med*. Feb 21;346(8):591- 602
- 60-** Zelissen PMJ et al., (2005) Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. Nov;7(6):755-61