



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Silvana Fernandes Garcia

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica para Controlo da Obesidade: uma Abordagem Farmacológica e Não Farmacológica” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Filipe André Rodrigues Oliveira e da Dra. Maria João de Barros Campos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Silvana Fernandes Garcia

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica para Controlo da Obesidade: uma Abordagem Farmacológica e Não Farmacológica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Filipe André Rodrigues e da Dra. Maria João de Barros Campos e Oliveira apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020

Eu, Silvana Fernandes Garcia, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015236590, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica para Controlo da Obesidade: uma Abordagem Farmacológica e Não Farmacológica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de julho de 2020.

Silvana Fernandes Garcia

(Silvana Fernandes Garcia)

AGRADECIMENTOS

Com o culminar do meu percurso académico, quero deixar o meu agradecimento a todos os que proporcionaram a realização do meu sonho.

Àquela que é, desde sempre, o meu pilar e a minha fonte de perseverança – a minha mãe – por me apoiar incondicionalmente e por todos os valores que me incutiu.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela qualidade de ensino inigualável e pela dedicação diária dos professores em prol do futuro dos estudantes.

A Coimbra, a cidade que me viu crescer e que me proporcionou deveras lições. Por todos os momentos que guardo e pela saudade que já se faz sentir.

Tenho em mim todos os sonhos do mundo.

- Fernando Pessoa

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Siglas e Acrónimos	8
1. Introdução	9
2. Análise SWOT	10
2.1 Strengths (Forças)	10
2.1.1 Sinergia entre farmácias.....	10
2.1.2 Loja <i>online</i>	10
2.1.3 Gestão de <i>stocks</i>	11
2.1.4 Serviços de saúde e bem estar.....	11
2.2 Weaknesses (Fraquezas)	11
2.2.1 Preparação de medicamentos manipulados.....	11
2.2.2 Espaço reduzido na zona de atendimento e armazém.....	11
2.3 Opportunities (Oportunidades)	12
2.3.1 Protocolos com lares e IPSS's.....	12
2.3.2 Preparação Individualizada da Medicação (PIM).....	12
2.3.3 Formação específica da equipa.....	12
2.4 Threats (Ameaças)	13
2.4.1 Vias interditas devido a obras no Jardim Municipal da Figueira da Foz.....	13
2.4.2 Liberalização do negócio das farmácias.....	13
2.4.3 Desenvolvimento da pandemia COVID-19.....	13
3. Casos Práticos	14
4. Considerações Finais	15
5. Referências Bibliográficas	16

PARTE II – MONOGRAFIA: TERAPÊUTICA PARA CONTROLO DA OBESIDADE: UMA ABORDAGEM FARMACOLÓGICA E NÃO FARMACOLÓGICA

Resumo	18
Abstract	19
Lista de Siglas e Acrónimos	20
1. Introdução	21
2. Etiologia da Obesidade	22
3. Prevalência da Obesidade	29
4. Comorbilidades	32
5. Tratamento da Obesidade	35

5.1 Tratamento não farmacológico.....	37
5.2 Tratamento farmacológico.....	41
5.3 Fármacos em investigação.....	52
6. Conclusão.....	56
7. Referências Bibliográficas.....	57

Parte I

Relatório de Estágio – Farmácia Santa Ana Jardim

Sob orientação do Dr. Filipe André Rodrigues Oliveira



LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

FC – Farmácia Comunitária

FSAJ – Farmácia Santa Ana Jardim

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) confere uma formação multidisciplinar aos estudantes preparando-os para uma atividade profissional enquanto agentes de saúde pública e especialistas do medicamento. No sentido de complementar a sua formação académica, no segundo semestre do quinto ano, os estudantes frequentam um estágio obrigatório em Farmácia Comunitária (FC) onde têm a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

A área de FC representa um desafio constante para o farmacêutico. Assim, este torna-se essencial na educação e promoção da saúde junto da população que, muitas vezes, recorre à FC enquanto local primário de cuidados de saúde.

O farmacêutico comunitário revela uma função polivalente já que exerce atividades desde a dispensa de medicamentos e gestão de *stocks* ao aconselhamento farmacêutico e medição de parâmetros bioquímicos. Desta forma, a profissão farmacêutica deve ser considerada essencial tendo em conta todas as faculdades que diferenciam o farmacêutico enquanto profissional de saúde.

Para a realização do meu estágio em FC, optei pela Farmácia Santa Ana Jardim (FSAJ). A FSAJ localiza-se na Rua Cândido dos Reis nº 1, na Figueira da Foz e mantém-se sob a Direção Técnica do Dr. Filipe André Rodrigues Oliveira.

Este relatório foi realizado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) encontrando-se separada numa parte interna (*Strengths, Weaknesses*) que diz respeito à análise da farmácia e numa parte externa (*Opportunities, Threats*) respeitante ao meio onde está inserida. Ao longo do presente relatório, irei abordar determinados tópicos que considerei relevantes para a minha formação académica e posterior formação profissional dando exemplos de casos práticos que experienciei ao longo do meu estágio.

2. Análise SWOT

2.1 Strengths (Forças)

Apresento, de seguida, diversos aspetos da FSAJ que se destacam positivamente e que considere importantes para o seu bom funcionamento.

2.1.1 Sinergia entre farmácias

Além da FSAJ, os seus proprietários são também detentores de uma outra farmácia, a Farmácia Santa Ana, localizada em Santana. Assim, foi criada uma sinergia entre ambas já que esta estratégia apresenta inúmeras vantagens. Primeiramente, é importante destacar a capacidade de negócio em escala, já que as condições apresentadas pelas indústrias farmacêuticas são distintas para compras de grande volume e pequeno volume. Assim, muitas vezes são efetuadas encomendas em grande escala para reforçar o *stock* de ambas as farmácias, com melhores condições. Por outro lado, há uma maior facilidade em satisfazer rapidamente as necessidades dos utentes visto que os produtos são transferidos entre farmácias de uma forma mais célere. Frequentemente, a equipa da FSAJ analisa as vendas dos produtos em *stock* e quando não se verifica um escoamento significativo de um determinado produto, é feita uma transferência de forma a promover, assim, a sua venda na Farmácia Santa Ana. Por fim, se ocorrer uma falha na equipa técnica de uma das farmácias, a sua substituição encontra-se facilitada.

2.1.2 Loja online

Um dos princípios pelos quais a FSAJ se rege é a inovação em prol da máxima satisfação dos seus utentes. Desta forma, é dada relevância ao *e-commerce*, uma forma de negócio *online* que distingue a FSAJ de muitas outras. Os utentes têm acesso a uma loja *online* onde podem efetuar encomendas sendo que estas podem ser levantadas presencialmente na farmácia ou entregues ao domicílio. A entrega de medicamentos ao domicílio é da responsabilidade de um dos farmacêuticos da FSAJ e é efetuada apenas nos concelhos limítrofes. Por outro lado, as entregas de outros produtos são efetuadas a nível nacional e pelas várias distribuidoras existentes. Além disso, a FSAJ ainda dispõe de um serviço de *Whatsapp* e *Messenger* que permite um rápido contacto dos utentes com a farmácia, para além de serem também efetuadas encomendas através destes serviços.

2.1.3 Gestão de stocks (produtos críticos e esgotados)

Tal como referido anteriormente, a FSAJ pretende atingir a máxima satisfação dos seus utentes, sobretudo, em situações de primeira necessidade. Como tal, há uma preocupação constante em garantir o *stock* de medicamentos esgotados e produtos críticos. Se se verificar o esgotamento do *stock* de um produto numa das distribuidoras farmacêuticas, a equipa da FSAJ assegura o *stock* encomendando a uma das restantes distribuidoras que ainda apresentem o produto disponível. Além disso, a FSAJ dispõe de diversos medicamentos e produtos veterinários que, muitas vezes, leva a uma fidelização dos utentes já que são produtos que nem sempre estão disponíveis noutras farmácias.

2.1.4 Serviços de saúde e bem-estar

Os serviços de saúde e bem-estar têm como principais objetivos a prevenção do desenvolvimento de patologias e promoção da saúde da população. Neste sentido, tive oportunidade de efetuar medições de diversos parâmetros bioquímicos tais como a pressão arterial, glicémia e colesterol total. Além disso, a farmácia também dispunha de outros serviços ao dispor dos utentes como consultas de nutrição e podologia assim como diversos rastreios capilares, contribuindo para um acompanhamento de qualidade da saúde dos utentes.

2.2 Weaknesses (Fraquezas)

No entanto, é igualmente importante avaliar os Pontos Fracos da farmácia onde decorreu o meu estágio, entre os quais destaquei:

2.2.1 Preparação de medicamentos manipulados

A preparação de manipulados é um dos grandes pontos fracos da FSAJ. Devido à falta de condições para garantir a qualidade destes medicamentos, a FSAJ não assegura a sua preparação. No entanto, no caso de surgir uma prescrição de um medicamento manipulado, é feito um pedido à Farmácia Santa Ana que o prepara e envia seguidamente para a FSAJ, assegurando sempre todas as condições de segurança necessárias.

2.2.2 Espaço reduzido na zona de atendimento e armazém

Tendo em conta que a FSAJ é uma farmácia relativamente pequena, o espaço disponível na zona de atendimento e também no armazém encontra-se limitado. Como consequência, a exposição de uma grande variedade e quantidade de produtos está comprometida resultando numa menor probabilidade de vendas por impulso. Por outro lado, poderá resultar também

numa menor atratividade para os utentes já que há uma oferta de produtos menos diversificada. Além disso, a área reduzida da farmácia também não permite a existência de um laboratório para a preparação de manipulados, como referido anteriormente.

2.3 Opportunities (Oportunidades)

2.3.1 Protocolos com lares e IPSS's

Um dos pontos principais que pode representar uma oportunidade interessante para a FSAJ seria a criação de protocolos com lares e IPSS's da Figueira da Foz. Tendo em conta a grande diversidade e volume de medicamentos e produtos utilizados pelos idosos, a sua organização na própria farmácia e posterior entrega nos respetivos lares e IPSS's poderia trazer benefícios para ambas as partes. A FSAJ dispõe de um meio de transporte destinado unicamente a entregas ao domicílio que poderia ser utilizado para o fim referido anteriormente. Desta forma, a medicação dos utentes estaria assegurada mais comodamente assim como seria também importante para o próprio lucro da farmácia.

2.3.2 Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Para além dos serviços de saúde e bem-estar que a FSAJ presta atualmente, seria extremamente pertinente a implementação de um serviço de PIM. Este tipo de serviço farmacêutico pretende não só garantir a administração correta da terapêutica farmacológica, em utentes com um regime complexo, mas também prevenir o desperdício associado à não adesão à terapêutica, sobretudo a não intencional^[1]. Durante o meu estágio, tive oportunidade de verificar que grande parte dos utentes fidelizados na farmácia pertencem à faixa etária dos idosos. Neste sentido, a FSAJ poderia assumir um papel preponderante na garantia de uma maior segurança na administração de medicamentos nestes idosos.

2.3.3 Formação específica da equipa

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, ainda que extremamente abrangente e multidisciplinar, não permite uma formação específica em determinadas áreas nomeadamente, em dispositivos médicos e cosmética. Além disso, após a minha experiência enquanto estagiária, a boa capacidade de interação com o público e a gestão de emoções (as próprias e as dos utentes) foram aspetos que considerei de extrema relevância em profissionais de saúde como os farmacêuticos. Faria todo o sentido apostar na formação multidisciplinar da equipa da FSAJ de forma a transmitir um conhecimento mais aprofundado não só do funcionamento das vastas gamas de dispositivos inalatórios e insulinas existentes

como também dos produtos cosméticos. Como referido anteriormente, poderiam ser realizadas formações na área de técnicas de comunicação que permitissem uma melhor adequação do discurso dos profissionais de acordo com as condições psicológicas dos utentes como também uma melhor compreensão entre farmacêutico-utente.

2.4 Threats (Ameaças)

2.4.1 Vias interditas devido a obras no Jardim Municipal da Figueira da Foz

A FSAJ localiza-se junto ao Jardim Municipal da Figueira da Foz, local onde está prevista a realização de obras futuramente. As vias de acesso ao Jardim permitem também o acesso à farmácia assim como ao respetivo estacionamento pelo que a desertificação desta área poderá afetar bruscamente o negócio da FSAJ. Tendo em conta que este tipo de obras pode alongar-se entre 1 a 2 anos, a preocupação com a diminuição de volume de vendas torna-se ainda mais evidente.

2.4.2 Liberalização do negócio das farmácias

De acordo com o Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto de 2007, o licenciamento para abertura de uma nova farmácia envolve a seleção dos candidatos de acordo com os requisitos definidos pelo INFARMED, através da abertura de um concurso público. Esta entidade emite também o respetivo alvará^[2]. Desta forma, é garantida a abertura de uma farmácia em locais previamente estipulados. No entanto, uma possível liberalização da concessão de propriedade de farmácias poderá ser extremamente preocupante já que não haverá uma entidade regulamentar que estude e estipule os locais mais adequados para a sua abertura. As consequências ao nível da fidelização dos utentes e volume de vendas poderiam ser graves já que iria aumentar consideravelmente o nível de concorrência entre farmácias.

2.4.3 Desenvolvimento da pandemia de COVID-19

A pandemia de COVID-19 surgiu no início do meu estágio curricular e este acabou por ser suspenso em março de 2020. Ainda que não tenha estado em contacto direto com o trabalho efetuado na FSAJ, tive conhecimento que o volume de vendas neste mês disparou abruptamente. No entanto, quando retomei a minha atividade em maio, deparei-me com uma situação totalmente distinta da que se verificou nos meses anteriores. Até ao final do meu estágio, constatei que grande parte dos utentes que se deslocavam à farmácia pretendiam apenas aviar receitas e que o aconselhamento farmacêutico era menos recorrente. Desta forma, e tendo em conta a situação mundial atual, esta pandemia poderá afetar bruscamente

as vendas da FSAJ já que, para além de se ter vindo a verificar uma diminuição do volume de vendas, como a farmácia está localizada numa zona turística, o habitual aumento de utentes estrangeiros durante a época balnear provavelmente não se irá realizar este ano. Por outro lado, a consequente diminuição do poder económico dos utentes poderá também refletir-se nas respetivas compras efetuadas na farmácia. Todos estes aspetos poderão ser um motivo de preocupação para a FSAJ.

3. Casos Práticos

3.1 Infecção fúngica vaginal

Uma senhora, de idade compreendida entre os 35 e 40 anos, deslocou-se à farmácia com sintomas de uma infeção fúngica vaginal já que referiu que apresentava prurido na zona vaginal. Questionei sobre a possível toma recente de antibióticos ou existência de febre às quais obtive respostas negativas. Optei pela dispensa de um creme vaginal com 10 mg/g de clotrimazol e referi que a aplicação do creme deveria ser efetuada ao deitar de forma a evitar o escorrimento do creme e permitir um maior conforto para a utente^[3]. Além disso, alertei para a importância da correta lavagem e limpeza da zona vaginal e vulvar aconselhando também um produto de lavagem íntima.

3.2 Terapêutica da congestão nasal e dor de cabeça

Um jovem de aproximadamente 25 anos deslocou-se à farmácia para adquirir um medicamento que aliviasse a congestão nasal que dizia sentir. Em conversa com o jovem, refere também que sente dor de garganta. Após a apresentação destes sintomas, optei pela dispensa de pastilhas com flurbiprofeno (Macifen[®]) indicando a toma de uma pastilha a cada 3 a 6h, podendo atingir um máximo de 5 pastilhas diariamente^[4]. Tendo em conta os sintomas de congestão nasal, dispensei um spray nasal constituído por xilometazolina, o Vibrocil Actilong[®]. Referi também a respetiva posologia, aconselhando uma pulverização em cada narina, no máximo 3 vezes por dia e alertei para o facto de não ser aconselhada a sua utilização durante mais de 10 dias consecutivos devido a um possível efeito *rebound*^[5].

4. Considerações Finais

O farmacêutico comunitário assume um papel fulcral na promoção da saúde e bem estar da população já que suprime, muitas vezes, as necessidades de primeira instância dos utentes que se deslocam à farmácia. É de salientar a relevância da profissão farmacêutica enquanto essencial à população demonstrando, portanto, uma crescente valorização do farmacêutico enquanto agente de saúde pública.

Este período de estágio na Farmácia Santa Ana Jardim permitiu a consolidação de diversos conteúdos lecionados ao longo de todo o curso, sobretudo nas unidades curriculares de Farmacologia I e II, Farmacoterapia e Farmácia Clínica. Foi, indubitavelmente, uma mais valia na minha preparação profissional e pessoal visto que tive oportunidade de aprender mais sobre gestão em farmácia comunitária e adquiri novas competências de atendimento ao público assim como um gosto enorme por esta vertente da profissão farmacêutica. Em suma, o balanço do estágio curricular é muito positivo e agradeço à equipa da Farmácia Santa Ana Jardim por me auxiliar e acompanhar neste percurso.

5. Referências Bibliográficas

[1] – Ordem dos Farmacêuticos, Norma Geral nº 00-NGE-00-001-00-R8, de 30 de maio de 2018 – **Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_de_preparacao_individualizada_de_medicao_9446071805b0edc3c64d3f.pdf

[2] – Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto de 2007. Diário da República, 1ª Série, nº 168 (2007), p. 6083-6091.

[3] – INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento – Candiset®**. 2018. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

[4] – INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento – Macifen®**. 2018. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

[5] – INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento – Vibrocil Actilong®**. 2019. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Parte II

Terapêutica para Controlo da Obesidade: uma Abordagem Farmacológica e Não Farmacológica

Sob a orientação da Dra. Maria João de Barros Campos

RESUMO

Diversos estudos revelam que a obesidade, ainda que seja caracterizada pelo aumento exagerado da acumulação de gordura, pode ter diferentes etiologias estando relacionada com a expressão de diversos fatores genéticos e metabólicos. A obesidade é considerada, portanto, uma doença multifatorial e está envolvida no desenvolvimento de outras patologias tais como a *Diabetes Mellitus* Tipo 2 e hipertensão arterial.

O aumento da prevalência mundial da obesidade e a dificuldade em manter um estilo de vida saudável a longo prazo enquanto estratégia principal de combate a esta patologia, levaram à necessidade de uma intervenção farmacológica em indivíduos obesos para uma perda de peso significativa e satisfatória.

No entanto, muitos destes medicamentos têm vindo a ser retirados do mercado devido à ocorrência de efeitos adversos graves ou mesmo por ausência de eficácia.

Esta Monografia descreve a obesidade enquanto patologia, suas comorbidades e respetiva prevalência, assim como a terapêutica atualmente utilizada no seu controlo. São descritos também alguns fármacos que se encontram sob investigação assim como suplementos alimentares frequentemente utilizados com o intuito da perda de peso. Por fim, são apresentadas as estratégias não farmacológicas mais frequentemente adotadas no combate à obesidade.

Palavras-chave: Obesidade, farmacoterapia, perda de peso, suplementos alimentares, estilo de vida.

ABSTRACT

Several studies show that obesity, even though it is characterized by an excessive fat accumulation, can have different etiologies and it is related to the expression of different genetic and metabolic factors. Therefore, obesity is considered a multifactorial disease and it is involved in the development of several diseases such as Type 2 Diabetes Mellitus and hypertension.

The increase in the worldwide prevalence of obesity and the difficulty of maintaining an healthy lifestyle as the main strategy to fight this disease, led to the need of a pharmacological intervention in obese individuals for a significant and satisfactory weight loss.

However, many of these drugs have been withdrawn due to serious side effects or even its lack of effectiveness.

This monograph describes obesity as pathology, its co morbidities and respective prevalence, as well as the current pharmacotherapy used in its control. Some drugs under investigation are also described as well as food supplements used in order to lose weight. Lastly, the most used non pharmacological strategies to fight obesity are presented.

Keywords: Obesity, pharmacotherapy, weight loss, food supplements, lifestyle.

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ACTH – Hormona adrenocorticotrópica

AgRP – Proteína associada ao gene *agouti*

BE – Balanço Energético

CCK – Colecistocinina

DGS – Direção-Geral da Saúde

DM – Diabetes *Mellitus*

EMA – European Medicines Agency

EP – Excesso de peso

FDA – *Food and Drug Administration*

GE – Gasto Energético

GLP-I – Peptídeo semelhante ao glucagon

IC – Ingestão Calórica

IMC – Índice de Massa Corporal

MC4R – Recetor da Melanocortina 4

NPY – Neuropeptídeo Y

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Princípio Ativo

POMC – Proopiomelanocortina

PYY – Peptídeo YY

SBB – Síndrome de Bardet-Biedl

SPW – Síndrome de Prader-Willi

TMR – Taxa Metabólica em Repouso

α -MSH – Hormona estimuladora de melanócitos

I. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é definida como a acumulação exagerada de gordura corporal que se traduz num impacto negativo no estado de saúde (OMS, 2020). O desenvolvimento desta doença varia de acordo com fatores genéticos, ambientais ou comportamentais que influenciam o balanço energético (BE) (Rakel, 2017). Esta acumulação de gordura é resultante de um BE positivo entre a ingestão calórica (IC) e o gasto energético (GE), ou seja, quando ocorre um desequilíbrio entre as calorias ingeridas e as calorias gastas (Kellerman, 2019). Assim, a obesidade pode levar a uma diminuição da qualidade de vida e a graves consequências a nível económico, já que implica um grande investimento na área da saúde (Melmed *et al.*, 2019).

Existem diversos índices que possibilitam o diagnóstico de obesidade, sendo o Índice de Massa Corporal (IMC) o mais vulgarmente utilizado devido à sua fácil aplicabilidade prática. Este resulta do quociente entre o peso do indivíduo adulto, em quilogramas, e o quadrado da sua altura, em metros (OMS, 2020). A Direção-Geral da Saúde (DGS) sugere a classificação de indivíduos adultos com excesso de peso (EP) ou obesos com base no cálculo do IMC e do risco de comorbilidades, como referido na Tabela I (DGS, 2005).

Tabela I – Classificação da obesidade em adultos em função do IMC e risco de comorbilidades.

Classificação	IMC	Risco de comorbilidades
Peso baixo	< 18,50	Baixo
Peso normal	18,50 – 24,99	Médio
Excesso de peso	≥ 25,00	
Pré-obesidade	25,00 – 29,99	Aumentado
Obesidade Classe I	30,00 – 34,99	Moderado
Obesidade Classe II	35,00 – 39,99	Severo
Obesidade Classe III	≥ 40,00	Muito severo

Adaptado de “Programa Nacional de Combate à Obesidade.” 2005, Lisboa, DGS

Apesar de estreitamente relacionado com a percentagem de gordura corporal, este índice é limitado já que em determinadas situações, como em indivíduos atletas, a elevada percentagem de massa muscular não é considerada e pode levar a resultados adulterados. Desta forma, devem ser considerados outros métodos mais fiáveis que permitam uma melhor avaliação do grau de obesidade (Kellerman, 2019).

As medidas antropométricas constituem um método muito utilizado em indivíduos com EP e obesos Classe I, sendo a medida do perímetro abdominal a mais vulgarmente utilizada (Wyllie, Hyams e Kay, 2015). A acumulação excessiva de gordura abdominal revela-se mais preocupante do que a acumulação de gordura subcutânea visto que o risco metabólico é mais elevado em indivíduos com obesidade abdominal (Melmed *et al.*, 2019). Segundo Goldman e Schafer (2019) o risco metabólico aumentado está associado a um perímetro abdominal superior a 102cm e 88cm, em homens e mulheres, respetivamente. Há, então, uma maior possibilidade de desenvolver patologias associadas à obesidade como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão e dislipidemias (Kellerman, 2019).

Segundo a OMS, a adoção de um estilo de vida saudável é a ferramenta base para o controlo da obesidade e sua prevenção já que a alteração de hábitos alimentares é preponderante no controlo do BE (OMS, 2020). No entanto, estas abordagens nem sempre permitem uma perda de peso eficaz. Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), a farmacoterapia foi implementada como uma terapêutica complementar para controlo da obesidade quando as mudanças no estilo de vida não são suficientes (FDA, 2007).

2. Etiologia da Obesidade

2.1 Balanço Energético

Atualmente, a obesidade é considerada um grave problema de saúde pública. Segundo os dados da OMS, o número de indivíduos obesos triplicou desde 1975 e, em 2016, cerca de 1,9 biliões de adultos apresentavam EP, entre os quais 13% eram obesos (OMS, 2020). Torna-se, por isso, fundamental conhecer a etiologia desta doença de forma a compreender os processos inerentes ao seu desenvolvimento e efetuar uma prevenção eficaz.

Um dos principais fatores que desencadeiam o desenvolvimento de obesidade é a existência de um desequilíbrio no BE, ou seja, quando o aporte de calorias obtido pela IC é superior à quantidade de calorias gastas (OMS, 2020; Ramu e Neild, 2018). O GE total é representado por quatro fatores distintos: a taxa metabólica em repouso (TMR), a termogénese alimentar, a atividade física e os processos fisiopatológicos (Figura 1). Em crianças, é importante considerar também a energia envolvida no seu crescimento (Rakel, 2017). Enquanto a TMR representa cerca de 60-70% do GE total, a atividade física influencia apenas cerca de 10-30% deste valor. A termogénese alimentar é o fator que assume uma menor influência, podendo ser superior a 10% (Ramu e Neild, 2018).

Influences on energy balance and weight gain (energy regulation)

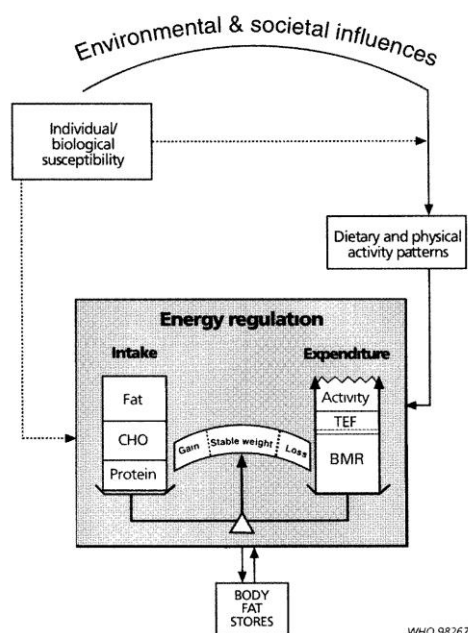


Figura I – Esquema representativo dos fatores que influenciam o BE e respetivo controlo em indivíduos saudáveis. OMS (2000).

Em suma, a obesidade é resultante de uma elevada IC associada a uma reduzida prática de atividade física (Goldman e Schafer, 2019; Melmed *et al.*, 2019).

Segundo Rakel (2017), o BE pode não resultar apenas do controlo da quantidade de calorias ingeridas e do GE mas também da interação entre diversos sinais hormonais, genéticos e neuronais. A implementação de alterações nos hábitos alimentares leva à ativação de mecanismos que contrariam estas modificações. Em processos de perda de peso, há uma diminuição do GE e um aumento no apetite enquanto numa fase de ganho de peso, há um aumento do DE e uma diminuição no apetite, de forma a compensar as alterações efetuadas (Melmed *et al.*, 2019). Porém, este processo não está claramente definido já que o desenvolvimento de obesidade continua a ser um problema recorrente e atual (Melmed *et al.*, 2019).

2.2 Mecanismos do apetite

Diversas vias de sinalização periférica permitem uma regulação eficaz dos mecanismos do apetite através de hormonas que controlam a IC. Estas exercem o seu efeito não só através do nervo vago mas também através da circulação periférica (Goldman e Schafer, 2019). Inúmeros sinais neuronais intervêm no controlo do BE sendo que são integrados pelo sistema nervoso central, nomeadamente pelo hipotálamo (Melmed *et al.*, 2019). No entanto, serão

abordados apenas os mais relevantes nestes processos. Os sinais hormonais referidos incluem peptídeos produzidos periféricamente, nomeadamente no intestino e no estômago, como resultado da interação entre os nutrientes provenientes da dieta e os recetores das células endócrinas destes órgãos (Feldman, Friedman e Brandt, 2016).

De entre estes peptídeos, encontra-se a grelina, uma hormona orexigénica produzida no estômago com funções exclusivas, já que as restantes atuam no sentido de restringir a IC (Jameson e Groot, 2015). A grelina provoca um aumento da IC e, eventualmente, um aumento de peso no caso de haver um BE positivo. No entanto, os níveis desta hormona encontram-se baixos em indivíduos obesos o que indica que pode desempenhar um papel fulcral na regulação dos mecanismos do apetite (Feldman, Friedman e Brandt, 2016).

Também a colecistocinina (CCK) se encontra dentro do grupo de peptídeos referidos anteriormente. Esta hormona é produzida no intestino como resposta à ingestão de uma refeição e liga-se a recetores CCK-I presentes na vesícula biliar, no pâncreas e também nos nervos vagais. Regula, portanto, a libertação da biliar pela vesícula biliar, a secreção pancreática e ainda o esvaziamento gástrico (Feldman, Friedman e Brandt, 2016). Desta forma, a CCK permite um aumento da saciedade e também uma redução no apetite (Goldman e Schafer, 2019; Jameson e Groot, 2015).

O peptídeo YY (PYY) é secretado maioritariamente na porção distal do intestino e, para além de desempenhar funções a nível gástrico, apresenta também uma função importante no mecanismo de controlo do apetite (Jameson e Groot, 2015; Melmed *et al.*, 2019). Após uma refeição, a produção deste peptídeo aumenta, sobretudo após refeições ricas em gordura. Segundo Jameson e Groot (2015), é possível a intervenção do nervo vago na estimulação da produção de PYY, já que a libertação deste é precedente à chegada de nutrientes ao intestino. Sabe-se também que existem dois tipos diferentes de PYY: PYY₁₋₃₆ e PYY₃₋₃₆. O PYY₃₋₃₆ assume, então, um papel relevante no esvaziamento gástrico e é também responsável pela diminuição da IC e aumento da sensação de saciedade pós-prandial (Feldman, Friedman e Brandt, 2016; Jameson e Groot, 2015).

Também o peptídeo semelhante ao glucagon I (GLP-I) desempenha importantes funções. Este é produzido tanto no cérebro como no intestino e induz uma sensação de saciedade após a presença de nutrientes no intestino (Feldman, Friedman e Brandt, 2016; Jameson e Groot, 2015). Este leva também à estimulação da produção de insulina, assim como ao esvaziamento gástrico (Feldman, Friedman e Brandt, 2016).

Tal como o GLP-1, também a oxintomodulina é um produto do gene preproglucagon que está localizado centralmente, no intestino e no pâncreas. Ambos desempenham funções semelhantes na medida em que atuam como indicadores de saciedade através do recetor GLP-1. Além disso, o GLP-1 é também um estimulador da libertação de insulina (Feldman, Friedman e Brandt, 2016; Jameson e Groot, 2015).

Diversas hormonas, comumente designadas por adipocinas, têm origem nos adipócitos e parecem ter um papel relevante no desenvolvimento de insulinoresistência (Goldman e Schafer, 2019). O conjunto de produtos de secreção dos adipócitos inclui a adiponectina, a resistina, a interleucina-6, o fator de necrose tumoral α e a leptina (Melmed et al., 2019). Ao contrário de outras adipocinas, a adiponectina é secretada em baixas concentrações em obesos e em processos de perda de peso, os níveis de adiponectina elevam-se aumentando consequentemente a sensibilidade à insulina (Feldman, Friedman e Brandt, 2015). No entanto, a resistina encontra-se em níveis elevados em ratos obesos e que apresentam insulinoresistência pelo que se tem vindo a supor que esta adipocina poderá levar ao aparecimento de diabetes em indivíduos com obesidade previamente diagnosticada (Melmed et al., 2019). O fator de necrose tumoral α é sintetizado não só pelos adipócitos, mas também pelos macrófagos e neutrófilos. No entanto, os seus valores aumentados têm sido associados à obesidade na medida em que este promove a inflamação e a resistência à insulina (Melmed et al., 2019). A interleucina-6 é também produzida pelos adipócitos e os seus níveis encontram-se aumentados em patologias como a obesidade. Tal como o TNF- α , a IL-6 leva ao desenvolvimento de fenómenos inflamatórios e insulinoresistência (Melmed et al., 2019).

Porém, a leptina, uma proteína secretada pelos adipócitos, é responsável por enviar informação ao cérebro relativamente à quantidade total de gordura acumulada no corpo (Feldman, Friedman e Brandt, 2016). Esta proteína tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e atua nos neurónios do núcleo arqueado hipotalâmicos sinalizando para uma diminuição da IC e para um aumento do DE (Jameson e Groot, 2015). No caso de ocorrerem mutações no gene que codifica a leptina, o gene *ob*, é verificado um descontrolo dos mecanismos do apetite podendo, consequentemente, levar ao desenvolvimento de obesidade (Melmed et al., 2019). No entanto, indivíduos obesos apresentam, regularmente, níveis elevados de leptina no sangue em resposta à elevada quantidade de massa gorda presente no organismo (Jameson e Groot, 2015).

No hipotálamo, nomeadamente no núcleo arqueado, existem duas vias de sinalização extremamente importantes na tradução destes sinais hormonais. Os neurónios pró-orexigénicos aqui presentes recebem estímulos por parte da leptina e respondem através da

libertação do neuropeptídeo Y (NPY) e da proteína associada ao gene agouti (AgRP), ambos produzidos pelo mesmo tipo de neurónios (Jameson e Groot, 2015). Ocorre também a estimulação de outro tipo de neurónios, os neurónios inibidores de apetite, que expressam o gene da proopiomelanocortina (POMC). Posteriormente, dá-se a tradução na respetiva proteína, a hormona estimuladora de melanócitos (α -MSH) (Melmed *et al.*, 2019). Estas duas populações distintas de neurónios atuam de forma inversa, na medida em que o NPY e a AgRP são peptídeos orexigénicos e a α -MSH é uma hormona anorexigénica (Figura II) (Goldman e Schafer, 2019).

Segundo Jameson e Groot (2015, p. 462), os neurónios pró-orexigénicos respondem aos estímulos enviados periféricamente durante o período de jejum, daí a concentração de NPY se encontrar aumentada nestas situações. Por outro lado, a α -MSH inibe a IC pela interação com o recetor 4 da melanocortina (MC4R) e se ocorrer uma eliminação deste recetor, é verificado um desequilíbrio na homeostase energética e, portanto, um conseqüente desenvolvimento de obesidade (Melmed *et al.*, 2019).

Também a insulina tem uma ação inibitória do apetite já que é conhecido o mecanismo pelo qual os neurónios do núcleo arqueado expressam recetores específicos e respondem a esta proteína. Há, portanto, uma diminuição da IC pela estimulação destes neurónios (Jameson e Groot, 2015).

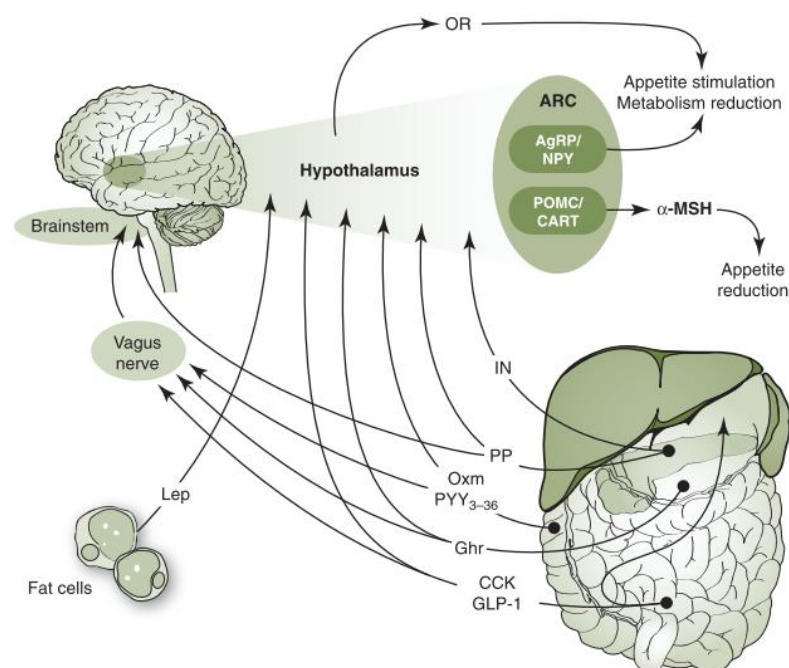


Figura II – Vias de sinalização de hormonas e adipocinas envolvidas na regulação dos mecanismos do apetite. (Wyllie, Hyams e Kay, 2015).

2.3 Fatores genéticos

O desenvolvimento de obesidade pode ter origem em fatores genéticos pelo que esta patologia apresenta diferentes características clínicas de acordo com os genes modificados.

A obesidade monogénica é resultante de alterações num só gene enquanto a obesidade poligénica resulta de mutações em vários genes, ainda que, individualmente, contribuam de forma minoritária para o desenvolvimento desta patologia (Weiss e Refetoff, 2015). A obesidade poligénica manifesta-se mais frequentemente relativamente à forma monogénica ($\geq 95\%$ dos obesos). A etiologia da obesidade está também relacionada com outras síndromes genéticas, algumas abordadas posteriormente (Jameson e Groot, 2015).

Ainda que raras, as mutações no gene que codifica a leptina, tais como as mutações nos genes que codificam os seus recetores, dão origem ao aparecimento de obesidade monogénica grave em que uma das principais características da patologia é a hiperfagia grave, logo desde o nascimento (Weiss e Refetoff, 2015). Portanto, se houver uma falha na codificação desta proteína ou dos seus recetores, haverá uma consequente falha no equilíbrio energético já que o indivíduo obeso possuirá mais apetite e o seu GE se encontrará diminuído (Goldman e Schafer, 2019). Esta variante de obesidade, nomeadamente a que tem origem em mutações nos recetores da leptina, é também associada a disfunções endócrinas como o hipogonadismo hipogonadotrófico e uma secreção deficiente da hormona somatotropina. Portanto, é também comum nestes indivíduos um atraso no seu crescimento (Weiss e Refetoff, 2015). As condições patológicas causadas pela ausência de produção de leptina podem ser revertidas pela administração de leptina exógena, sendo restabelecido o equilíbrio energético através da diminuição da IC (Melmed *et al.*, 2019).

Com uma prevalência de cerca de 5% entre os indivíduos que desenvolvem obesidade desde o nascimento, as mutações no MC4R são a causa principal de um aumento severo na IC nestes indivíduos e, como consequência, de desenvolverem obesidade (Kliegman e Geme, 2019; Melmed *et al.*, 2019). Ainda assim, a hiperfagia verificada nestes obesos não é tão crítica como a que se verifica em indivíduos com deficiência na produção de leptina (Jameson e Groot, 2015). As alterações a nível genético referidas têm repercussões não só a nível da expressão dos recetores, estando esta diminuída, como também ao nível da resposta do respetivo ligando (Weiss e Refetoff, 2015).

A produção deficiente de POMC pode ser também a causa do desenvolvimento de obesidade. Verifica-se um aumento na IC desde o nascimento e, consequentemente, o aparecimento desta patologia devido à falha da interação da α -MSH com os respetivos

recetores MC4R (Jameson e Groot, 2015). Tendo em conta que a POMC é precursora da hormona adrenocorticotrópica (ACTH), os indivíduos que apresentam esta característica revelam problemas adrenais logo desde o nascimento devido à ausência de ACTH (Jameson e Groot, 2015; Kliegman e Geme, 2019).

Para além dos exemplos de obesidade monogenética mencionados acima, sabe-se que existe mais de 100 polimorfismos genéticos que culminam numa probabilidade acrescida de desenvolvimento de obesidade (Melmed *et al.*, 2019).

A associação do gene FTO com a respetiva massa corporal do indivíduo que o expressa foi identificada em 2007 e revelou que esta relação é devida à presença de um alelo que pode sofrer alterações, culminando num aumento considerável de gordura no organismo (Melmed *et al.*, 2019). A forma como esta mutação provoca o aparecimento de obesidade não está totalmente esclarecida mas parece estar relacionada com o aumento da IC (Kliegman e Geme, 2019; Melmed *et al.*, 2019). No entanto, o contributo do conjunto destes genes mutados na modificação das características fenotípicas é relevante apenas no caso de os indivíduos se encontrarem já num BE desequilibrado, pelo que individualmente não representam uma forte influência no desenvolvimento de obesidade (Melmed *et al.*, 2019; Weiss e Refetoff, 2015).

É também importante considerar a influência da epigenética visto que representa um fator com uma influência significativa na expressão de genes (Melmed *et al.*, 2019). Segundo Wyllie *et al.* (2015), a genética contribui com cerca de 20 a 60% para a herdabilidade de diversas características, associadas ao IMC. Assim, pode-se concluir que os fatores genéticos podem assumir uma parte relevante no desenvolvimento de obesidade se o indivíduo em causa sofrer um desequilíbrio energético, com uma IC aumentada e um reduzido GE.

A obesidade pode também ser o resultado de síndromes genéticas que têm origem, tal como nos casos anteriores, em alterações de genes. Estas mutações podem ser autossómicas mas também podem estar associadas ao cromossoma X (Weiss e Refetoff, 2015).

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma das patologias autossómicas mais conhecidas já que é a mais comum de entre as síndromes genéticas que causam obesidade (Jameson e Groot, 2015; Melmed *et al.*, 2019; Weiss e Refetoff, 2015, p). Estes obesos são fenotipicamente idênticos na medida em que é comum observar-se atrasos mentais, desenvolvimento anormal de determinados órgãos e também dismorfias (Weiss e Refetoff, 2015). A ausência do cromossoma 15q11-q13 ou a falha na sua função são dois fatores que estão na origem do aparecimento desta patologia. No entanto, estudos descrevem que indivíduos com SPW possuem níveis elevados de grelina, o que poderá estar relacionado com a obesidade verificada,

ainda que este facto não esteja totalmente esclarecido (Jameson e Groot, 2015; Weiss e Refetoff, 2015). Um tratamento possível para esta patologia passa pela adoção de um estilo de vida saudável, havendo necessidade de seguir uma dieta hipocalórica com a prática de exercício físico, já que a administração de inibidores de apetite não se revela eficaz nestes indivíduos (Jameson e Groot, 2015).

Outra patologia genética associada à obesidade é a Síndrome de Bardet-Biedl (SBB), caracterizada não só pelo desenvolvimento de obesidade mas também por retinopatia pigmentar, polidactilia ou sindactilia, atrofia a nível renal e também atrasos mentais (Weiss e Refetoff, 2015). Diversas alterações genéticas foram identificadas em pelo menos 19 regiões cromossómicas diferentes que culminam no desenvolvimento desta síndrome. Ainda que os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de obesidade não estejam totalmente esclarecidos, verificam-se elevadas concentrações de leptina e a sua respetiva resistência em indivíduos com SBB (Weiss e Refetoff, 2015).

3. Prevalência da Obesidade

Considerada a 2º causa de morte passível de prevenir, a obesidade é uma patologia associada a um elevado risco de desenvolvimento de comorbilidades. A prevalência, a nível mundial, desta condição patológica tem vindo a superar a de outras doenças relacionadas com a alimentação como a subnutrição havendo, portanto, uma maior taxa de mortalidade associada à obesidade (DGS, 2017).

A etnia e a raça dos indivíduos são fatores que influenciam a prevalência desta doença. Assim, esta patologia revela-se mais prevalente em indivíduos hispânicos e afro-americanos, atingindo aproximadamente 82% em mulheres (Feldman, Friedman e Brandt, 2015; Marschall, 2017). Também a idade é um fator que pode ter influência no desenvolvimento de obesidade. Segundo Goldman e Schafer (2019), este problema de saúde é mais comum entre os 20 e 60 anos e depende também do ambiente onde o indivíduo se encontra envolvido (Goldman e Schafer, 2019).

A nível mundial, a prevalência da obesidade quase triplicou desde há 45 anos. Segundo estatísticas da OMS, em 2016, o número de indivíduos adultos que apresentava excesso de peso ultrapassava 1,9 biliões, representando este valor aproximadamente 39% da população adulta. De entre estes, cerca de 650 milhões sofriam de obesidade, que se traduz numa percentagem de cerca de 13% dos indivíduos (OMS, 2020).

Nos Estados Unidos da América, entre a década de 80 e o ano 2000, verificou-se um aumento dramático na prevalência da obesidade. Entre 2011 e 2014, a prevalência desta patologia era cerca de 36,5% mas atualmente os valores têm vindo a estabilizar (Goldman e Schafer, 2019). Uma das faixas etárias mais preocupantes são as crianças, já que a prevalência da obesidade neste grupo se aproxima dos 25% (Marschall, 2017). Este aumento tendencial pode ser justificado pela própria genética dos indivíduos e pela contínua alteração do ambiente alimentar onde se encontra inserido (Kliegman e Geme, 2019; Melmed *et al.*, 2019). Tendo em conta que a obesidade é uma patologia associada a inúmeras comorbilidades, é verificado um aumento de cerca de 42% dos custos de saúde relativos a estes doentes em comparação aos custos associados ao estado de saúde de uma pessoa saudável (Marschall, 2017).

3.1 Prevalência da Obesidade em Portugal

Em Portugal, a obesidade revela-se também um grave problema de saúde pública com uma prevalência crescente ao longo dos últimos 40 anos (Figura 3) (DGS, 2017). De acordo com os dados obtidos através do 1º Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF 2015-2016, 2017), efetuado com o objetivo de avaliar não só a alimentação como também o estado de nutrição da população portuguesa, foi possível estimar a prevalência da obesidade em Portugal com base no IMC. Concluiu-se que 22,3% da população portuguesa era obesa, sendo que o sexo feminino revelava uma maior tendência para desenvolver obesidade relativamente ao sexo masculino, já que foi obtida uma percentagem de 24,3% de mulheres obesas em comparação a uma percentagem de 20,1% de homens obesos (Figura 3) (IAN-AF 2015-2016, 2017).

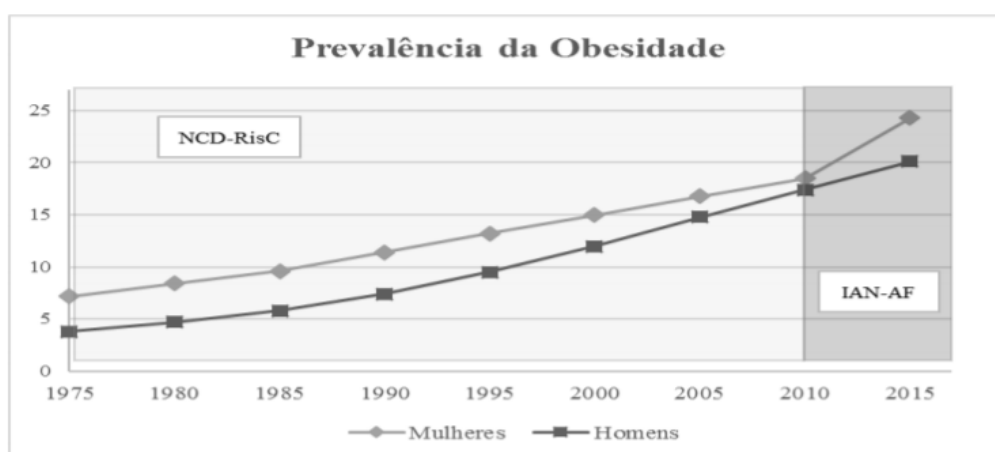


Figura III – Evolução da prevalência da obesidade em Portugal, desde 1975 (DGS, 2017).

Segundo o mesmo estudo, cerca de 39,2% da população idosa era obesa enquanto apenas 7,7% das crianças com idade inferior a 10 anos sofria desta patologia (Tabela II) (IAN-

AF 2015-2016, 2017). Por outro lado, a pré-obesidade apresentava uma prevalência de 34,8% na população portuguesa. Contrariamente ao verificado no caso da obesidade, a prevalência da pré-obesidade no sexo masculino apresentava uma maior percentagem relativamente ao sexo feminino, assumindo percentagens de 38,9% e 30,7%, respetivamente (Tabela II) (IAN-AF 2015-2016, 2017). Também aqui se verifica que uma grande parte da população idosa sofre de pré-obesidade aproximando-se de cerca de 41,8% tal como a população mais jovem, que revela uma percentagem de 23,6% de crianças pré-obesas com idade inferior a 10 anos (IAN-AF 2015-2016, 2017).

Tabela II – Prevalência da pré-obesidade e obesidade em Portugal.

Grupo Etário	Pré-obesidade	Obesidade
Crianças (<10 anos)	17,3%	7,7%
Adolescentes (10-17 anos)	23,6%	8,7%
Adultos (18-64 anos)	36,5%	21,6%
Idosos (65-84 anos)	41,8%	39,2%

Adaptado de “Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável” (DGS, 2017).

Este estudo permitiu também concluir que havia uma maior tendência para o desenvolvimento de obesidade em populações com um menor nível de formação. Foi também estudada a prevalência da obesidade abdominal e, posteriormente revelado, que aproximadamente 34,2% dos portugueses sofriam desta doença (IAN-AF 2015-2016, 2017). É de destacar também que as mulheres apresentavam uma maior tendência para desenvolver obesidade abdominal relativamente aos homens assim como a população mais idosa, com idade superior a 65 anos (IAN-AF 2015-2016, 2017).

Há também uma diferença significativa na distribuição da obesidade por regiões sendo que as mais afetadas são a Região Autónoma dos Açores e o Alentejo com percentagens de 32,8% e 27,6%, respetivamente (IAN-AF 2015-2016, 2017).

Tendo em conta a elevada prevalência da obesidade na população portuguesa, é de extrema importância adotar medidas interventivas não só de forma a prevenir o desenvolvimento desta patologia mas também que garantam uma terapêutica adequada a cada doente (DGS, 2017). Desta forma, é extremamente pertinente incutir diversos hábitos de alimentação saudável e a prática de exercício físico na população portuguesa e, caso estas medidas não sejam suficientes, adotar uma terapêutica eficaz.

4. Comorbilidades

Estatísticas da OMS revelam que cerca de 40 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos apresentavam excesso de peso ou eram obesas em 2018 (OMS, 2020). São números avassaladores já que as complicações associadas à obesidade se iniciam na infância e se manifestam ao longo dos anos sob a forma de patologias crónicas, daí a importância da prevenção e terapêutica adequadas referidas anteriormente (Kliegman e Geme, 2019).

Segundo a OMS, a obesidade está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de comorbilidades. Este aumento é diretamente proporcional ao IMC, ou seja, quanto maior for o IMC do indivíduo, maior será a probabilidade de desenvolver outras patologias associadas (DGS, 2005; OMS, 2020). Consequentemente, a qualidade de vida dos doentes é abruptamente reduzida para além de se verificar um aumento drástico na mortalidade (Kellerman, 2019). É de salientar que a taxa de mortalidade precoce em indivíduos obesos é dupla relativamente à mesma taxa em indivíduos saudáveis (Marschall, 2017).

A medida do perímetro abdominal constitui um método preditivo da morbidade associada à obesidade já que a gordura visceral está relacionada com um aumento do desenvolvimento de comorbilidades (Nimptsch, Konigorski e Pischon, 2018). Segundo a DGS, esta medida é mais relevante na avaliação da taxa de mortalidade em indivíduos idosos em comparação ao IMC (DGS, 2005). Tendo em conta que a obesidade abdominal, do tipo andróide, é característica do sexo masculino enquanto a obesidade ginóide é característica da mulher obesa, é extremamente importante a avaliação a distribuição da massa gorda dado que a obesidade abdominal está associada a elevados riscos das diversas complicações metabólicas referidas anteriormente (DGS, 2005).

O desenvolvimento de comorbilidades é, então, justificado não só pela elevada acumulação de gordura corporal como também pelo aumento do tamanho dos adipócitos e consequente elevada produção de adipocinas. A alteração do metabolismo de diversos órgãos por parte destes produtos secretados pelos adipócitos leva ao aparecimento de Diabetes *Mellitus* (DM), doenças cardiovasculares (DCV), esteatose hepática não alcoólica, problemas vesiculares e diversos tipos de cancro (Tabela III) (Feldman, Friedman e Brandt, 2015; DGS, 2005). Patologias como a apneia do sono e osteoartrite são devidas ao aumento exagerado da massa gorda total no organismo (Tabela III) (Feldman, Friedman e Brandt, 2015).

Tabela III – Risco Relativo (RR) das diversas comorbilidades associadas à obesidade.

Aumento		
Grande (RR <3x)	Moderado (RR 2-3 x)	Ligeiro (RR 1-2x)
Diabetes tipo 2	Doença coronária	Cancro da mama
Doença vesicular	Hipertensão	S. ovário poliquístico
Dislipidemia	Osteoartrose (joelho)	Diminuição da fertilidade
Insulinorresistência	Hiperuricemia e gota	Dor lombar
Dispneia		Risco anestésico
Apneia do sono		Malformações fetais

Adaptado de “Programa Nacional de Combate à Obesidade” (DGS, 2005).

A síndrome metabólica é caracterizada pela presença de diversos fatores de risco que aumentam a morbidade cardiovascular do indivíduo e também a taxa de mortalidade (American Heart Association, 2015; Saklayen, 2018). De acordo com a American Heart Association, esta síndrome implica a presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade abdominal (perímetro abdominal >102cm em homens e >88cm em mulheres), concentração de triglicéridos no sangue, em jejum, ≥ 150 mg/dL, baixa concentração de colesterol HDL (<40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres), elevada pressão arterial (pressão arterial sistólica > 130 mmHg e pressão arterial diastólica >85 mmHg) ou elevada glicemia em jejum (>100 mg/dL) (Tabela IV) (AHA, 2015; DGS, 2005).

Tabela IV – Risco de desenvolvimento de comorbilidades de acordo com a medida da cintura (cm).

Circunferência da cintura (cm)		
Risco de complicações metabólicas	Homem	Mulher
Aumentado	≥ 94	≥ 80
Muito aumentado	≥ 102	≥ 88

Adaptado de “Programa Nacional de Combate à Obesidade” (DGS, 2005).

Tendo em conta que a obesidade pode levar ao desenvolvimento de complicações ao nível de diversos sistemas fisiológicos, é importante referir com algum pormenor algumas delas.

As doenças cardiovasculares associadas à obesidade revelam uma enorme influência no aumento desta taxa de mortalidade já que, segundo alguns estudos, aproximadamente metade do total de mortes nos EUA se devem a este tipo de patologias (Park, 2015). Segundo

a OMS, estas patologias cardiovasculares foram consideradas a principal causa de morte no ano de 2012 (OMS, 2020). É frequente o desenvolvimento de cardiopatias isquêmicas em indivíduos com a obesidade abdominal, já que esta eleva bastante o risco de desenvolvimento deste tipo de patologias (Feldman, Friedman e Brandt, 2015; Marschall, 2017). Esta relação é ainda mais significativa se o doente apresentar dislipidemias, hipertensão arterial e também diabetes *Mellitus* (Marschall, 2017). Estes perfis de hipertensão arterial e também insuficiência cardíaca são frequentes em indivíduos obesos. A hipertensão leve a moderada verificada em obesos é cerca de 3 a 6 vezes superior relativamente a indivíduos saudáveis. Para além disto, é frequente observar também perfis lipídicos alterados em indivíduos com obesidade que podem culminar no aparecimento de aterosclerose (Marschall, 2017).

Diversas comorbilidades ao nível do sistema respiratório podem estar presentes em casos de obesidade. Estas ocorrem normalmente devido à presença de uma quantidade de massa gorda considerável não só na região torácica como na região abdominal que impede um processo de ventilação eficaz (Marschall, 2017). Estes problemas respiratórios são consequência da diminuição do volume pulmonar residual (VPR) e da capacidade pulmonar total (Kliegman e Geme, 2019) . Uma má oxigenação dos tecidos pode originar o desenvolvimento de apneia do sono, a patologia respiratória mais relevante associada à obesidade (Feldman, Friedman e Brandt, 2015; Kellerman, 2019; Marschall, 2017). Além disso, verifica-se que a probabilidade de ocorrência de pneumonias está aumentada em indivíduos com elevado IMC (Feldman, Friedman e Brandt, 2015).

A obesidade está também relacionada com o aparecimento de diversos tipos de cancro tais como o do esófago, fígado, vesícula biliar, rim, pâncreas sendo que a obesidade abdominal está intimamente relacionada com o desenvolvimento de cancro do cólon e do reto (Kellerman, 2019; Nimptsch, Konigorski e Pischon, 2018). Enquanto homens obesos apresentam uma maior probabilidade de morte devido a cancro do estômago e da próstata, os cancros da mama, útero e colo do útero e do ovário são os que revelam um maior risco de mortalidade em mulheres obesas (Kellerman, 2019).

A nível articular e ósseo, a obesidade pode ter diversas repercussões, nomeadamente o aparecimento de osteoartrite. Segundo Marschall *et al.* (2017), esta patologia ocorre como o resultado de um maior esforço das articulações em resposta ao aumento de peso. Além disso, esta ocorre em resposta ao estado inflamatório induzido pelos adipócitos (Marschall, 2017). Uma das consequências do desenvolvimento de osteoartrites é a posterior incapacidade motora dos obesos (Feldman, Friedman e Brandt, 2015).

Por outro lado, a obesidade tem um grande impacto no aparecimento de doenças hepáticas, nomeadamente a esteatose hepática não alcoólica, que se caracteriza pela deposição excessiva de gordura nos hepatócitos (Marschall, 2017; DGS, 2017). A prevalência de doenças da vesícula biliar está também aumentada em obesos. Como tal, a colecistite é uma patologia que provém do anormal funcionamento do turnover lipídico devido ao aumento de massa gorda, que resulta numa sobressaturação da bÍlis por parte do colesterol em elevadas concentrações. Como consequência, este colesterol em excesso promove a formação de cálculos biliares (Feldman, Friedman e Brandt, 2015; Marschall, 2017). No entanto, não se verificam resultados positivos após uma perda de peso repentina já que há um aumento destes cálculos biliares após este processo (Marschall, 2017).

A nível gastrointestinal, o excesso de peso pode ser a origem de diversos problemas tais como doenças do refluxo esofágico e carcinoma gástrico. No entanto, a esofagite erosiva e também o adenocarcinoma esofágico revelam uma maior prevalência em indivíduos obesos (Feldman, Friedman e Brandt, 2015; Kellerman, 2019).

Por outro lado, ocorrem algumas alterações a nível endócrino em mulheres obesas que levam ao desenvolvimento de hirsutismo, um aumento da atividade das glândulas supra-renais, um aumento da insulinoresistência e também infertilidade em ambos os sexos (Feldman, Friedman e Brandt, 2015).

É também comum ocorrer episódios de ansiedade ou até mesmo depressão associados a sentimentos de baixa autoestima em indivíduos obesos. A prática de exercício físico e uma alimentação equilibrada permitem a uma perda de peso que melhora não só a esta componente de distúrbios psicológicos mas também algumas das patologias mencionadas acima (DGS, 2005).

5. Tratamento da obesidade

O tratamento da obesidade consiste numa estratégia multifatorial já que existem diversas abordagens passíveis de serem utilizadas para este fim. Estas estratégias visam uma melhoria no risco de co morbilidades e do estado de saúde em geral, e devem ter como principais objetivos não só a perda de peso em si como também a sua manutenção (Yumuk et al., 2015).

Para que a terapêutica seja otimizada, é efetuada uma avaliação primária dos hábitos alimentares do indivíduo e da prática de atividade física. São também recolhidas informações

relativamente a possíveis distúrbios alimentares e psicológicos para além de serem despistadas possíveis patologias endócrinas que possam estar na origem do desenvolvimento da obesidade (Figura 4). Além disto, são efetuados exames físicos e laboratoriais para melhor elaborar a estratégia de tratamento a seguir por parte do doente (Yumuk *et al.*, 2015).

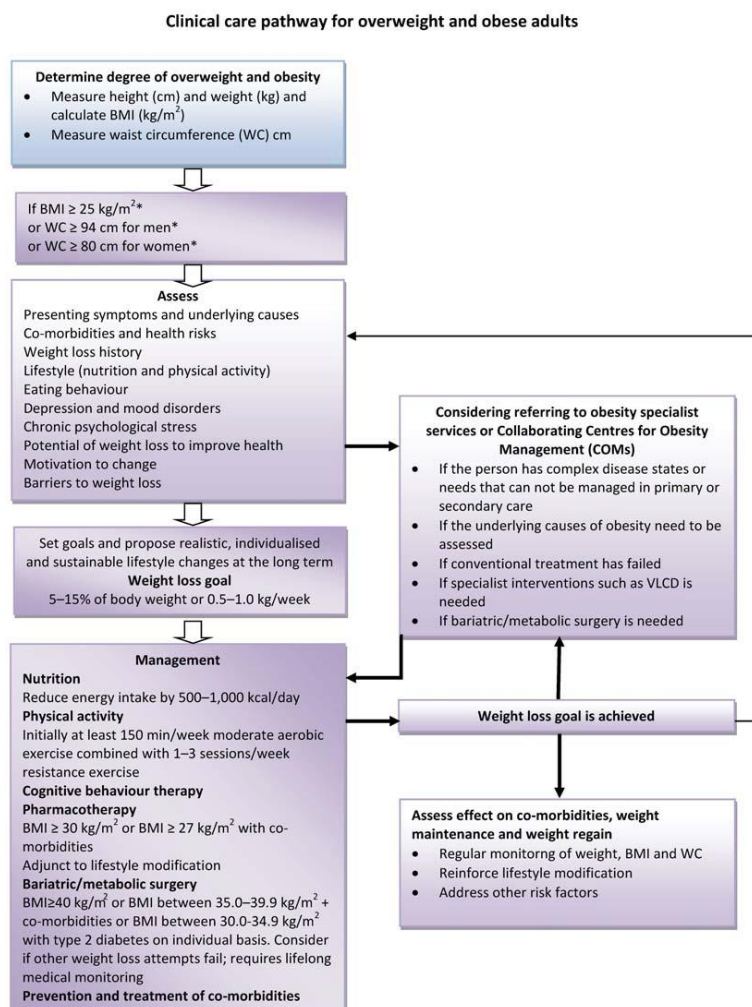


Figura IV – Procedimentos para avaliação da obesidade em adultos e possíveis tratamentos (Yumuk *et al.*, 2015).

Em suma, existem 4 estratégias terapêuticas para a obesidade que são aplicadas de acordo com o IMC do indivíduo e suas co morbilidades: a alteração do estilo de vida, incluindo a dieta e a prática de atividade física, a mudança comportamental do indivíduo, a farmacoterapia e, por fim, a cirurgia bariátrica (Fitz, 2015).

5.1 Tratamento não farmacológico

Ainda que sejam as estratégias mais utilizadas num processo de perda de peso, a manutenção de uma alimentação equilibrada e a prática de exercício físico nem sempre são métodos aplicados de forma consistente pelo que, por vezes, há necessidade de recorrer a outros como a cirurgia bariátrica (Grandone *et al.*, 2018).

5.1.1 Alimentação equilibrada

Segundo as Guidelines para Controlo do Excesso de Peso e Obesidade em Adultos, (American Heart Association, 2014), indivíduos com excesso de peso ou obesos devem efetuar alterações no seu estilo de vida de forma a estarem sob um défice calórico de 500-750kcal por dia. Este défice pode ser alcançado não só através de uma alimentação equilibrada como também através de um aumento da prática de exercício físico. Através desta redução da IC, serão esperadas perdas de 0,5-1,0kg por semana. Estas guidelines indicam também alguns benefícios de dietas que restringem a ingestão de determinados macronutrientes, tais como uma dieta baixa em hidratos de carbono e uma dieta baixa em gordura (Jensen *et al.*, 2014). No entanto, diferentes distribuições de macronutrientes em dietas revelaram resultados semelhantes na perda de peso pelo que a restrição de determinado macronutriente não se revela necessária para uma maior perda de peso (Smethers e Rolls, 2018). Assim, ainda que a alimentação seja a componente principal para uma perda de peso eficaz, é de extrema relevância adequar a dieta aos gostos, condições patológicas e psicológicas dos indivíduos para que seja possível obter resultados consistentes (Webb e Wadden, 2017).

5.1.2 Prática de atividade física

Tal como referido acima, a prática de exercício físico é fundamental para estabelecer um défice calórico que permita uma perda de peso significativa. Um estudo indica que a prática de atividade física superior a 150 minutos, por semana, conduz a uma perda de peso de 2 a 3kg, sem ser efetuada uma restrição calórica complementar (Jakicic e Davis, 2011; Webb e Wadden, 2017). É recomendada a prática de exercícios aeróbios já que promovem diversos benefícios não só ao nível da perda de peso como também promove melhores valores nos perfis lipídicos dos obesos e na gordura visceral dos mesmos. Além disso, este tipo de exercícios auxilia na diminuição do risco de mortalidade e morbilidade associado à obesidade (Webb e Wadden, 2017).

5.1.3 Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica tem como principal objetivo auxiliar na perda de peso em indivíduos que não conseguiram alcançar resultados significativos com as estratégias supramencionadas. Desta forma, este método pode ser utilizado por obesos com IMC $>40\text{kg/m}^2$ ou com IMC $> 35\text{-}40\text{kg/m}^2$ com outras patologias associadas. No entanto, têm vindo a ser também efetuadas cirurgias bariátricas em obesos com IMC $>30\text{-}35\text{kg/m}^2$ com DM tipo 2 (Wolfe, Kvach e Eckel, 2017). Existem dois tipos distintos de cirurgias que podem ser efetuadas nestes indivíduos: as técnicas restritivas, como a banda gástrica de silicone ajustável laparoscopicamente ou a gastroplastia com banda vertical, que limitam a quantidade de alimentos suportada pelo estômago e técnicas que combinam esta função restritiva com uma função de má absorção, como o bypass gástrico Y em Roux (Karmali *et al.*, 2010). Um estudo efetuado em Singapura avaliou a percentagem de perda de peso conseguida após a realização diferentes tipos de cirurgias bariátricas, de entre as quais o bypass gástrico Y em Roux, referido anteriormente. Este estudo revelou melhores resultados na perda de peso 5 anos após a realização do bypass (Toh *et al.*, 2018). Um outro estudo avaliou não só o IMC dos indivíduos sujeitos a intervenção cirúrgica como também a evolução das diferentes comorbilidades desenvolvidas. Após 5 anos, os indivíduos apresentavam uma redução de 27,7% no peso corporal assim como na prevalência de DM Tipo 2, havendo uma diminuição de 15,5% para 5,9%. Além disso, a prevalência de doenças como hipertensão, apneia do sono e dislipidemias apresentaram uma redução de 10,2%, 7% e 7,2%, respetivamente (Sundbom, 2017). Em suma, a cirurgia bariátrica apresenta inúmeros benefícios não só na perda de peso em si como também na melhoria das patologias associadas ao desenvolvimento de obesidade.

5.1.4 Suplementação no controlo do peso

Segundo o artigo 3º do Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho, os suplementos alimentares são designados como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias, nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada”. Os suplementos diferem, assim, dos medicamentos já que não pode haver referência a propriedades preventivas ou de tratamento de patologias nos respetivos rótulos. As autoridades responsáveis pela respetiva comercialização e fiscalização dos medicamentos e dos suplementos são distintas. Assim, a autoridade responsável pela regulamentação dos suplementos alimentares é a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária enquanto a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica desempenha a função de fiscalizar o cumprimento das normas relativas aos suplementos,

enquanto a regulamentação de medicamentos em Portugal é uma responsabilidade do INFARMED (INFARMED, 2020).

A comercialização de suplementos alimentares em Portugal não está sujeita a uma entidade responsável pela sua segurança. A posologia e as doses que estão inscritas no rótulo do suplemento são recomendadas pelo fabricante, não havendo qualquer controlo por parte de outra entidade (Revista Farmácia Portuguesa, 2010). Ainda assim, em Portugal, o CEDIME é responsável pela análise científica e técnica da composição de cada suplemento antes da atribuição do código nacional do produto pela Associação Nacional das Farmácias (Revista Farmácia Portuguesa, 2010).

Existe uma gama de suplementos alimentares disponíveis no mercado. Já que a preocupação com a saúde tem vindo a aumentar significativamente, a procura de suplementos tem vindo a crescer substancialmente. Outras características influenciaram o aumento crescente desta procura tais como a crença de que estes produtos, já que têm origem natural, são seguros e também a fácil disponibilidade de acesso aos mesmos (Mazzanti *et al.*, 2019).

5.1.4.1 *Panax ginseng*

Diversos estudos revelaram que os gingenósidos provenientes de *Panax ginseng* reduzem os níveis de leptina e do NPY, para além de diminuírem também a resistência à leptina em murganhos sujeitos a uma dieta rica em lípidos (Li e Ji, 2017). Por outro lado, os gingenósidos Rb1, Rb2, Rc e Rd reduziram a atividade da lipase pancreática evidenciando um aumento do teor lipídico das fezes em ratos (Karri *et al.*, 2019). Existe também evidência de que os gingenósidos reduzem o conteúdo lipídico ao nível hepático através da ativação da via da AMPK diminuindo a formação de ácidos gordos e triacilgliceróis. Foram efetuados outros estudos em humanos que evidenciaram também uma diminuição na concentração de colesterol total e triacilgliceróis e um aumento na HDL, ao longo de 8 semanas (Li e Ji, 2017).

5.1.4.2 Cafeína e chá verde

O chá verde tem vindo a ser associado a propriedades termogénicas assim como a um aumento na oxidação de lípidos através da inibição da fosfodiesterase, uma enzima que degrada o AMPc. Estes efeitos são devidos à presença de cafeína nos extratos de chá verde. De acordo com um estudo já publicado, foi verificado um aumento dos níveis de saciedade em indivíduos que efetuavam uma toma regular de cafeína (>300mg por dia) relativamente ao grupo que não efetuava (Westerterp-plantenga, Lejeune e Kovacs, 2005). Por outro lado, a cafeína estimula o sistema nervoso simpático resultando numa diminuição da libertação de

leptina (Harpaz *et al.*, 2017). Assim, a cafeína pode ser utilizada como um auxiliar no controlo do peso, em indivíduos que habitualmente tomem doses baixas da mesma (Westerterp-plantenga, Lejeune e Kovacs, 2005).

5.1.4.3 Guaraná (*Paullinia cupana*)

O guaraná é constituído por diversos compostos como metilxantinas, saponinas, taninos e proantocianinas e cafeína. Segundo Lima *et al.* (2017), o guaraná auxilia na prevenção da deposição de triacilgliceróis (Lima *et al.*, 2017). Um outro estudo defende que o principal mecanismo de ação do guaraná passa pela ativação do tecido adiposo castanho devido a ativação primária de AMPK. Foram também obtidas melhorias significativas na insulinoresistência através da suplementação com guaraná. Assim, já que a ativação de AMPK parece estar envolvida na melhoria dos sintomas da síndrome metabólica, conclui-se que o guaraná pode desempenhar funções importantes no controlo desta patologia (Bortolin *et al.*, 2019).

5.1.4.4 *Garcinia cambogia*

O componente principal desta planta é o ácido hidroxicítrico que auxilia na manutenção do peso através da indução da sensação de saciedade mas também pode exercer outros efeitos no controlo da obesidade já que aumenta a oxidação de ácidos gordos e diminui a lipogénese (Chuah *et al.*, 2013; Tomar, Rao e Dorairaj, 2019). Para além disso, diversos estudos demonstraram um aumento no GE em animais, com a consequente redução de massa gorda (Chuah *et al.*, 2013).

5.1.4.5 Glucomanano

Proveniente dos tubérculos de *Amorphophallus konjac*, o glucomanano é um polissacarídeo solúvel em água altamente viscoso frequentemente utilizado como auxiliar na perda de peso. Este tem a capacidade de resistir à digestão gástrica e forma um gel, na presença de um coagulante, permitindo uma redução significativa da IC (Au-yeung *et al.*, 2018). Por outro lado, o glucomanano permite um melhor controlo dos picos de glicose pós prandiais assim como uma melhoria no metabolismo lipídico. Assim, o glucomanano auxilia no controlo do perfil lipídico sanguíneo e, aliado à implementação de um défice calórico, contribui para a redução de massa gorda corporal. De salientar que estas alegações de saúde só podem ser utilizadas em suplementos que permitam uma ingestão diária de 4g de glucomanano (Jornal Oficial da União Europeia, 2012). Em diversos estudos com animais, este composto demonstrou ter um efeito significativo na redução da síntese hepática de colesterol assim

como no aumento da excreção fecal de colesterol e ácidos biliares, exercendo importantes funções no controlo da obesidade (Devi, Koteswara e Xu, 2019).

5.1.4.6 Crómio

Presente em diversos alimentos de uma dieta normal como a carne, cereais e nozes, o crómio é um oligoelemento com uma extensão de absorção de apenas 1-2% proveniente da dieta. O mecanismo de ação do crómio não é totalmente conhecido, mas parece estar relacionado com um aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, o crómio revela a capacidade de inibir o apetite e estimular a termogénese (Tsang *et al.*, 2019). Este é, muitas vezes, combinado com o ácido picolínico de forma a aumentar a absorção do primeiro tendo, assim, uma ação sob o metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas. Além disto, o crómio parece contribuir também para um melhor controlo dos níveis normais de glicose no sangue (Willoughby, Hewlings e Kalman, 2018; Jornal Oficial da União Europeia, 2012).

5.2 Tratamento farmacológico

A farmacoterapia é uma estratégia de combate à obesidade que deve ser utilizada em conjunto com a modificação do estilo de vida do indivíduo para uma otimização dos resultados pretendidos (Fitz, 2015). Desta forma, a indivíduos com $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ou com $IMC \geq 27\text{kg/m}^2$ com comorbilidades associadas deve ser prescrita a farmacoterapia como a opção terapêutica mais adequada (Figura 4) (Yumuk *et al.*, 2015). Nestes indivíduos, a redução de cerca de 5-15% do seu peso inicial durante um período de tempo de 6 meses provou ser benéfica para a sua condição de saúde em geral (Yumuk *et al.*, 2015).

Neste contexto, alguns fármacos têm vindo a ser utilizados no combate à obesidade. No entanto, ao longo do tempo, foram verificadas reações adversas muito graves após a administração de alguns deles que levaram a uma utilização mais restrita dos mesmos ou até mesmo à sua remoção do mercado (Kakkar e Dahiya, 2015). Desta forma, é possível fazer uma distinção entre fármacos que estão incluídos no tratamento farmacológico atual da obesidade e fármacos que se encontram sob investigação e desenvolvimento para uma utilização futura (Kakkar e Dahiya, 2015).

De entre o conjunto de fármacos atualmente utilizados no tratamento da obesidade, destaco os seguintes:

5.2.1 Orlistato (Xenical® e Alli®)

Aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em 1998 e pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999, o orlistato é um fármaco atualmente utilizado na terapêutica

da obesidade não só a nível europeu como também nos Estados Unidos da América. Assim, pode ser encontrado em duas dosagens distintas: 120mg (Xenical[®]), referente a um medicamento sujeito a receita médica e 60mg (Alli[®]), referente a um medicamento não sujeito a receita médica (Kakkar e Dahiya, 2015; INFARMED, 2020^a).

Indicação terapêutica

A administração deste princípio ativo (PA) é indicada em adultos com IMC >30kg/m² ou com excesso de peso associado a outras patologias e deve ser associada a uma dieta hipocalórica (Saunders *et al.*, 2018). A dose terapêutica deste PA é de 120mg (Xenical[®]) a cada refeição principal que contenha lípidos na sua composição, sendo que deve ser administrada com água antes, durante ou uma hora após a mesma. É importante salientar que este fármaco não deve ser tomado se a refeição não for realizada ou se esta não contiver lípidos (INFARMED, 2020^a).

Mecanismo de ação

Este PA atua através da inibição das lipases pancreáticas e gástricas impedindo a formação de ácidos gordos livres e monoacilgliceróis, já que a hidrólise dos lípidos provenientes da dieta não ocorre (Kakkar e Dahiya, 2015). Desta forma, o orlistato permite uma redução na absorção de lípidos em cerca de 30% (Kakkar e Dahiya, 2015; Saunders *et al.*, 2018). Além disso, este PA apresenta benefícios complementares já que parece reduzir a probabilidade de desenvolvimento de diabetes e os doentes que efetuam esta terapêutica exibem um melhor perfil lipídico. Também existe evidência de que o orlistato melhora os valores de tensão arterial (Fitz, 2015; Saunders *et al.*, 2018).

Farmacocinética

Relativamente às propriedades farmacocinéticas, o orlistato apresenta uma absorção sistémica extremamente baixa. Foram realizados estudos em indivíduos que demonstraram que desta pequena fração absorvida resultariam dois metabolitos, M1 e M3, que representavam cerca de 42% da concentração plasmática total. No entanto, estes metabolitos são fracos inibidores das lipases possuindo uma atividade inibitória, respetivamente, 1000 e 2500 vezes inferior relativamente ao orlistato. Assim, não lhes é atribuída qualquer propriedade farmacológica. O orlistato é eliminado, sobretudo, através da excreção fecal sendo que cerca de 97% da dose administrada é eliminada desta forma (INFARMED, 2020^a).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos do orlistato manifestam-se, maioritariamente, a nível gastrointestinal mas também podem ocorrer alterações nos sistemas respiratório e nervoso. Os principais efeitos adversos deste PA são a presença de fezes oleosas, manchas oleosas fecais, fezes líquidas, flatulência com descarga fecal e também aumento e urgência fecal. Segundo a literatura, também se verifica o aparecimento de cefaleias e infeções respiratórias em doentes a efetuar esta terapêutica (Pilitsi *et al.*, 2019; INFARMED, 2020^a). No entanto, a ocorrência destes efeitos adversos é tendencialmente reduzida com a adoção de uma dieta baixa em gorduras (INFARMED, 2020^a). Por outro lado, a terapêutica com orlistato parece estar associada a uma diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). No entanto, é aconselhada uma dieta rica em frutas e vegetais ou até mesmo considerar a suplementação para suprir possíveis carências nutricionais (Pilitsi *et al.*, 2019; INFARMED, 2020^a).

Interações

Segundo a literatura, a administração concomitante de orlistato e ciclosporina leva a uma redução do seu efeito imunossupressor pelo que não é aconselhada a toma destes dois PA. A toma de orlistato e acarbose também não é recomendada já que não existem estudos farmacocinéticos suficientes. Além destes e já que a absorção de vitamina k pode estar comprometida, o efeito terapêutico de anticoagulantes como a varfarina poderá apresentar-se aumentado (Saunders *et al.*, 2018; INFARMED, 2020^a). Poderá haver também uma diminuição da absorção de amiodarona, no caso de uma administração concomitante com orlistato. Além disso, em doentes a efetuar terapia antiepiléptica, foram verificadas convulsões pelo que deve ser feita também uma monitorização da frequência e gravidade das mesmas. Apesar de não estar demonstrado, o orlistato pode estar envolvido na diminuição da absorção de sais de iodo e/ou levotiroxina pelo que deve ser administrado com precaução em indivíduos com hipotireoidismo. Por fim, este PA pode ainda reduzir a eficácia de fármacos antirretrovirais para o HIV, antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepinas logo será necessária uma avaliação da necessidade da terapêutica com orlistato nestes casos (INFARMED, 2020^a).

Contraindicações

A administração de orlistato deve ser efetuada com precaução em mulheres grávidas sendo que está também contraindicado em mulheres a amamentar. Em casos de colestase e síndrome de má absorção crónica, este medicamento também não deverá ser prescrito (INFARMED, 2020^a).

Estudos Clínicos

Diversos estudos têm vindo a ser efetuados no sentido de demonstrar a eficácia clínica do orlistato na perda de peso assim como na redução da probabilidade de desenvolvimento de comorbilidades. Um estudo clínico randomizado efetuado pela *American Diabetes Association* em 3305 obesos, com a duração de 4 anos (Estudo XENDOS), revelou que a associação de alterações no estilo de vida à terapêutica com orlistato 120mg t.i.d. resultou numa diminuição da prevalência de diabetes tipo 2 em cerca de 37,3%. Este estudo permitiu também comparar resultados dos processos de perda de peso entre um grupo placebo e um grupo sujeito a farmacoterapia com orlistato. Os melhores resultados foram obtidos no primeiro ano do estudo, sendo que o grupo em estudo obteve uma maior percentagem de perda de peso do que o grupo placebo (10,6kg perdidos no grupo em estudo e 6,2kg no grupo placebo). No final dos 4 anos, os resultados mantiveram-se mais benéficos para o grupo em estudo (5,8kg no grupo em estudo e 3,0kg no grupo placebo) (Torgerson *et al.*, 2004). Além disto, um outro estudo efetuado durante 24 semanas revelou que a administração de orlistato 60mg em indivíduos obesos levaria a uma redução de 15,7% na gordura visceral em excesso dos indivíduos pertencentes ao grupo em estudo em comparação a uma redução de 9,4% deste mesmo valor no grupo placebo. Também se verificou uma perda de peso significativamente superior no grupo em estudo, que revelou uma diminuição de 6,6% no peso, enquanto o grupo placebo apresentou uma perda de peso de 4,3% (Smith *et al.*, 2011). Assim, é possível concluir que o orlistato apresenta eficácia na terapêutica da obesidade, ainda que a perda de peso seja moderada.

5.2.2 Naltrexona/Bupropiom (Contrave® e Mysimba®)

Contrave® foi aprovado pela FDA em 2014 para o tratamento da obesidade a longo prazo nos Estados Unidos da América e, em 2015, a EMA autorizou também a comercialização de Mysimba® na Europa, nomeadamente em Portugal, com a mesma indicação terapêutica. Ambos os medicamentos contêm na sua composição 8mg de cloridrato de naltrexona e 90mg de cloridrato de bupropiom sendo que ambos se encontram na forma de libertação prolongada (FDA, 2014; INFARMED, 2020^b).

Indicação terapêutica

A administração destes medicamentos está indicada em indivíduos com IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ ou com IMC $\geq 27\text{kg/m}^2$ com comorbilidades associadas à obesidade, em simultâneo com a prática de atividade física e adoção de uma dieta hipocalórica. De salientar a extrema importância da adoção e consistência desta componente não farmacológica aliada ao

tratamento concomitante com MySimba[®]. Ao longo das 4 primeiras semanas de tratamento, a dose deve ser aumentada gradualmente sendo que na primeira semana deve ser tomado apenas um comprimido de manhã. Ao longo das semanas de tratamento é adicionado um comprimido pelo que a partir da quarta semana, são administrados 2 comprimidos de manhã e 2 comprimidos à noite (FDA, 2014; INFARMED, 2020^b).

Mecanismo de ação

Ainda que não esteja totalmente conhecido, o mecanismo de ação destes medicamentos envolve duas áreas do cérebro visto que possuem na sua composição dois fármacos que atuam de forma distinta. O bupropiom é um inibidor pouco potente da recaptção de noradrenalina e dopamina que atua estimulando os neurónios produtores de POMC a libertar a hormona α -MSH que se liga aos MC4R (INFARMED, 2020^b; FDA, 2014). Como referido anteriormente, desta ligação resulta uma diminuição da IC. Em simultâneo com a libertação de α -MSH, dá-se a libertação de β -endorfina que, atuando nos respetivos recetores opiáceos, exerce um mecanismo de feedback negativo sob os neurónios produtores de POMC que leva a uma diminuição da libertação da α -MSH e a um conseqüente aumento da IC. A naltrexona atua através da inibição deste feedback negativo, já que se liga aos recetores opiáceos, permitindo um novo aumento da produção de α -MSH que irá diminuir, então, a IC (Apovian *et al.*, 2013; Feldman, Friedman e Brandt, 2015). Portanto, estes dois fármacos atuam de uma forma sinérgica que culmina na diminuição da IC por parte do doente.

Farmacocinética

A naltrexona e o bupropiom apresentam uma absorção no trato gastrointestinal superior a 90%, ainda que a naltrexona sofra efeito de primeira passagem e apenas 5-6% passe para a circulação sistémica (INFARMED, 2020^b). Assim, o pico de concentração de naltrexona ocorre 2h após a sua administração enquanto o bupropiom demora 3h até atingir a concentração máxima. Ocorre uma extensão de ligação às proteínas plasmáticas de 21% para a naltrexona e 84% para o bupropiom, respetivamente. No fígado, a naltrexona é transformada no seu metabolito principal, o 6- β -naltrexol, apresentando este último atividade farmacológica. Este metabolito apresenta-se em concentrações muito superiores às da naltrexona já que a sua eliminação se dá de uma forma mais lenta (INFARMED, 2020^b). Já no caso do bupropiom, este é transformado a nível hepático em 3 metabolitos ativos por diferentes vias metabólicas. Alguns estudos mostram que a CYP2B6 está envolvida na transformação do bupropiom em hidroxibupropiom. No entanto, a formação de um outro metabolito, o treohidrobupropiom é resultado da atividade da 11- β -hidroxisteroide desidrogenase I (INFARMED, 2020^b; FDA,

2014). Através dos rins, a naltrexona e o seu metabolito são eliminados entre 37-60% da dose sendo que o tempo médio de eliminação deste PA é de 5h. No caso do bupropiom, a sua eliminação total ocorreu ao final de 21h (INFARMED, 2020^b; FDA, 2014).

Efeitos adversos

Diversos ensaios clínicos foram efetuados com o intuito de estabelecer a eficácia e a segurança deste medicamento. Segundo o estudo Contrave Obesity Research I (COR-I), os efeitos adversos mais frequentes foram náuseas, insónias, boca seca, cefaleias, obstipação e infeções do trato respiratório superior. Estes efeitos foram transitórios e manifestaram-se mais frequentemente quando foi introduzida uma dose superior na terapêutica (Greenway et al., 2010).

Interações

A administração concomitante de Contrave[®] e inibidores da monoaminoxidase não é aconselhada já que ambos estimulam as vias catecolaminérgicas. Segundo a literatura, deve ser efetuado um período de pausa entre o final do tratamento com um inibidor da monoaminoxidase e o início do tratamento com bupropiom e vice-versa (FDA, 2014). Também deve ser tida alguma precaução na toma de fármacos indutores da CYP2B6 já que o bupropiom é metabolizado por esta isoenzima (INFARMED, 2020^b).

Contraindicações

Este medicamento também não é aconselhado a indivíduos que apresentem hipertensão descontrolada ou que efetuem uma terapêutica com medicamentos que contenham opióides (Kellerman, 2019). Fármacos metabolizados pela CYP2D6 como inibidores da recaptção de serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos, bloqueadores beta ou antipsicóticos devem ser administrados com precaução em indivíduos a tomar bupropiom (INFARMED, 2020^b).

Estudos Clínicos

Foram efetuados 4 ensaios clínicos para estudar a segurança e eficácia deste medicamento: COR-I, COR-II, COR-Diabetes e COR-BMOD.

Segundo Greenway et al. (2010), no estudo COR-I, realizado durante 56 semanas, foi possível observar que os doentes que efetuaram um tratamento com naltrexona 16mg e bupropiom revelaram uma perda de peso média de 6,7% em comparação ao grupo que efetuou um tratamento com naltrexona 32mg e bupropiom (NB32), que manifestou um valor de peso

médio perdido de 8,1%. Por outro lado, o grupo placebo, no final das 56 semanas, apresentava 1,8% do peso inicial perdido (Figura 5). De realçar também que ocorreu uma melhoria significativa nos valores de triglicéridos e da concentração de HDL no sangue dos participantes que foram submetidos à terapêutica NB32 assim como uma melhoria a nível cardiovascular (Greenway *et al.*, 2010).

No estudo COR-II, os resultados obtidos foram semelhantes aos obtidos no estudo COR-I sendo que, ao final das 56 semanas, foi observada uma perda de peso de 8,2% no grupo NB32 comparativamente a uma perda de peso de 1,4% no grupo placebo (Apovian *et al.*, 2013). Para além destes, foi também realizado o estudo COR-BMOD em que se efetuou a terapêutica NB32 associada a alterações comportamentais dos participantes. O grupo NB32 que efetuou as alterações comportamentais sugeridas obteve uma perda de peso de 11,5% ao final de 56 semanas enquanto o grupo placebo que também seguiu as mesmas alterações, observou uma perda de 7,3% do peso inicial (Wadden *et al.*, 2015). O estudo COR-Diabetes avaliou a perda de peso de um conjunto de participantes diabéticos tipo 2, a administrar antidiabéticos orais ou não. Tal como nos estudos anteriores, o grupo NB verificou melhores resultados na perda de peso em comparação ao grupo placebo sendo que se obteve uma redução de 5,0% e 1,8% do peso inicial, respetivamente. Foram também observados melhores resultados nos valores de HbA_{1c} nos indivíduos que faziam parte do grupo NB comparativamente ao grupo placebo (Hollander *et al.*, 2013).

Desta forma, é possível concluir que a associação de naltrexona e bupropiom revela-se eficaz na perda de peso assim como na melhoria dos perfis lipídico e cardíaco dos indivíduos.

5.2.3 Fentermina/Topiramato (Qsymia®)

A combinação dos dois fármacos foi aprovada em 2012 pela FDA para o tratamento da obesidade associado a uma dieta hipocalórica e a um aumento no GE (Saunders *et al.*, 2018). No entanto, em 2013, a EMA negou a introdução no mercado de Qsymia® alegando questões na qualidade de lotes, de eficácia e também de segurança a nível cardiovascular e psiquiátrico. Um risco de teratogenicidade aumentado também constituiu um dos motivos pelos quais este medicamento não foi introduzido no mercado europeu (EMA, 2020). No entanto, na América, esta combinação está disponível em 4 dosagens: (3,75/23mg, 7,5/46mg, 11,25/69mg e 15/92mg) (Saunders *et al.*, 2018).

Indicação terapêutica

Este medicamento apresenta indicação terapêutica para o tratamento da obesidade em indivíduos com IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ ou $\geq 27\text{kg/m}^2$ na presença de outras comorbidades. De realçar que é necessário associar um déficit calórico à farmacoterapia através de uma dieta hipocalórica e da prática de exercício físico (FDA, 2012). O paciente deve iniciar o tratamento com a dosagem mais baixa, tomando apenas um comprimido por dia de manhã durante 14 dias. Posteriormente, é iniciada a terapêutica com a dosagem 7,5/46mg e se não for alcançada uma perda de peso de 3% após 12 semanas, o doente deve aumentar a dosagem ou até descontinuar o tratamento (FDA, 2012; Saunders *et al.*, 2018).

Mecanismo de ação

Ainda que não seja totalmente conhecido, o mecanismo de ação do topiramato, um antiepilético usado em processos de perda de peso, está associado a uma inibição do apetite e indução de saciedade que envolve a estimulação do ácido γ -aminobutírico (GABA) assim como a ativação de canais de cálcio e sódio dependentes de voltagem (Kakkar e Dahiya, 2015). Tendo em conta que a fentermina é uma amina simpaticomimética e que exerce uma ação anorexigénica, o seu mecanismo de ação parece envolver a libertação de catecolaminas a nível hipotalâmico, embora este também não esteja totalmente esclarecido. Como consequência, ocorre uma diminuição da IC e do GE por parte do indivíduo, facilitando a perda de peso (FDA, 2012). A associação dos dois fármacos parece mais vantajosa na medida em que se combinam dois mecanismos complementares que culminam numa melhor regulação da IC (Sweeting, Hocking e Markovic, 2015). Além disso, a utilização de doses mais baixas revela uma menor probabilidade de ocorrência de efeitos adversos graves (Saunders *et al.*, 2018).

Farmacocinética

O topiramato atinge a sua concentração máxima 6h após a sua administração enquanto a fentermina atinge este pico ao final de 9h. Relativamente à distribuição destes PA, o topiramato revela uma ligação às proteínas plasmáticas de 15-41% enquanto a fentermina apresenta apenas uma ligação a estas proteínas de 17,5%. A fentermina apresenta um tempo de semivida de 20h e o do topiramato é de 65h. Por outro lado, os principais processos de metabolização que ocorrem no caso da fentermina são, sobretudo, a p-hidroxilação no anel aromático e a N-oxidação na cadeia alifática. Já no caso do topiramato, são formados 6 metabolitos distintos provenientes de processos de hidroxilação, hidrólise e glucoronidação (FDA, 2012).

Efeitos adversos

Segundo Allison *et al.* (2011), e de acordo com os dados obtidos através do estudo EQUIP, os principais efeitos adversos reportados após a toma deste medicamento foram parestesias, boca seca, obstipação e diminuição do paladar. Além destes, foram também reportadas insónias nos indivíduos intervenientes

Interações

A administração concomitante de fentermina e inibidores da monoaminoxidase pode resultar num grave aumento da pressão arterial pelo que não é recomendada a associação. Poderá também ocorrer uma interação com contracetivos orais que poderá dar origem a corrimentos anormais. A terapêutica concomitante de Qsymia® e barbitúricos, álcool ou benzodiazepinas poderá levar a sintomas depressivos e complicações associadas ao sistema nervoso central (FDA, 2012).

Contraindicações

Qsymia® foi aprovado pela FDA associado a um “*Risc Evaluation and Mitigation Strategy*” que permite dar conhecimento aos médicos e pacientes grávidas que efetuam a sua administração já que este pode causar deformações congénitas, se for tomado no primeiro trimestre de gravidez (Kakkar e Dahiya, 2015; FDA, 2012). Está também contraindicado em casos de hipertiroidismo e glaucoma (Sweeting, Hocking e Markovic, 2015). Além disso, Qsymia® deve ser administrado com precaução em casos de patologias vasculares e problemas cognitivos (Kakkar e Dahiya, 2015; Sweeting, Hocking e Markovic, 2015).

Estudos Clínicos

Foram efetuados diversos estudos com o objetivo de demonstrar a segurança e eficácia clínica de Qsymia® de entre os quais se destacam os estudos EQUIP, SEQUER e CONQUER. Segundo Allison *et al.* (2011), o estudo EQUIP permitiu a comparação de resultados dos respetivos processos de perda de peso induzidos pela toma de fentermina/topiramato 3,75/23mg e fentermina/topiramato 15/92mg em que ambos os grupos foram também sujeitos a uma modificação ao nível da sua rotina alimentar. Através deste estudo, foi possível concluir que o grupo que tomou a dosagem 15/92mg sofreu uma perda de 10,9% do seu peso enquanto o grupo que tomou a dosagem 3,75/23mg perdeu 5,1% do peso. Além disso, o grupo placebo revelou uma perda de 1,6% do peso. Para além da perda de peso, verificou-se uma melhoria no perfil lipídico dos doentes sendo que apresentavam valores mais

baixos de colesterol total, LDL colesterol, triglicerídeos e também de glicémia (Allison *et al.*, 2011).

Por outro lado, no estudo CONQUER, foi efetuada a comparação de resultados entre a administração de fentermina/topiramato 7,5/46mg e fentermina/topiramato 15/92mg também associados a uma modificação do estilo de vida. Neste estudo, o grupo 7,5/46mg atingiu uma perda absoluta de 8,1kg enquanto o grupo sujeito à dosagem superior revelou uma perda absoluta de 10,2kg. O grupo placebo verificou uma perda de apenas 1,4kg (Gadde *et al.*, 2011). De forma a prolongar a duração deste estudo para as 108 semanas, foi realizado o estudo SEQUEL onde foram comparadas as mesmas dosagens destes PA. Os resultados obtidos revelam uma perda de peso de 1,8%, 9,3% e 10,5% para os grupos placebo, fentermina/topiramato 7,5/46mg e fentermina/topiramato 15/92mg, respetivamente (Garvey *et al.*, 2012).

5.2.4 Liraglutido (Saxenda®)

Aprovado pela FDA e pela EMA em 2014 e 2015, respetivamente, Saxenda® apresenta na sua composição liraglutido que deve ser administrado numa dose máxima de 3mg por dia através da via subcutânea (INFARMED, 2020^c).

Indicação terapêutica

Este medicamento é utilizado na terapia para controlo da obesidade já que os indivíduos que a efetuam têm um IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ ou IMC entre $27\text{-}30\text{kg/m}^2$ com outras comorbilidades associadas ao excesso de peso. O tratamento é iniciado com uma dose de 0,6mg por dia sendo que esta vai sendo aumentada em 0,6mg em cada semana até atingir a dose máxima de 3mg por dia. É importante monitorizar a dose tomada pelo doente já que o tratamento deve ser suspenso caso esta não seja suportada durante 2 semanas consecutivas (Pilitsi *et al.*, 2019; INFARMED, 2020^c).

Mecanismo de ação

O liraglutido é um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) que exerce a sua função através da ligação ao recetor de GLP-1. Sabe-se que o GLP-1 é libertado pelas células L intestinais e pelo núcleo vagal sendo que esta é provocada pela estimulação por parte da ingestão de alimentos. Este peptídeo, além de estimular a produção de insulina pelas células β pancreáticas e inibir a produção de glucagon, atua também no esvaziamento gástrico, atrasando-o. Para além destas funções, o GLP-1 promove a sensação de saciedade e a diminuição do apetite já que atua ao nível hipotalâmico (Pilitsi *et al.*, 2019; INFARMED, 2020^c).

Farmacocinética

O liraglutido é absorvido lentamente pela via subcutânea, atingindo o pico de concentração máxima 11h após a sua administração, revelando uma biodisponibilidade de 55%. Este PA apresenta uma extensa ligação às proteínas plasmáticas, ultrapassado os 98% e revela uma semivida de eliminação de 13h (INFARMED, 2020°).

Efeitos adversos

Diversos estudos foram efetuados no sentido de compreender a eficácia e segurança deste medicamento. Segundo Davies *et al.* (2015), os principais efeitos adversos reportados após a administração de liraglutido 1,8mg e liraglutido 3,0mg foram náuseas, obstipação, diarreia e vômitos sendo que foram mais frequentes na dosagem mais elevada. A frequência de ocorrência de arritmias cardíacas foi superior nos grupos sujeitos à terapêutica com liraglutido 1,8mg e liraglutido 3,0mg do que o grupo placebo assim como a ocorrência de episódios de hipoglicémia (Davies *et al.*, 2015).

Interações

Ainda que este PA não apresente interações significativas com outros medicamentos metabolizados pelo citocromo P450, o liraglutido diminui a velocidade do esvaziamento gástrico pelo que poderá interferir na absorção de outros medicamentos administrados por via oral (FDA, 2010).

Contraindicações

A toma deste PA não é aconselhada durante a gravidez nem durante a fase de amamentação. Se houver histórico de carcinoma medular da tiróide na família do indivíduo ou este revelar esta patologia, não deve ser efetuada o tratamento com liraglutido (Pilitsi *et al.*, 2019).

Estudos Clínicos

Um estudo efetuado com o objetivo de analisar a perda de peso induzida por liraglutido em diabéticos tipo 2, o estudo SCALE, revelou que a administração deste PA na dosagem de 3,0mg induziu uma perda de peso de 6,0% nestes indivíduos enquanto a dosagem de 1,8mg induziu uma perda de apenas 4,7% do peso. Além destes resultados, foi obtida uma percentagem de 2,0% de perda de peso para o grupo placebo. Também foram verificadas melhorias nos valores da glicémia e pressão arterial sistólica e diastólica. Os valores de colesterol total, LDL colesterol e triglicérides verificaram também uma descida no grupo

sujeito à terapêutica com liraglutido 3,0mg evidenciando, portanto, a eficácia deste medicamento no controlo da obesidade (Davies *et al.*, 2015).

5.3 Fármacos em investigação

5.3.1 Exenatido

Diversos estudos têm vindo a ser realizados no sentido de melhor compreender a segurança e eficácia dos fármacos análogos do GLP-1. Segundo um estudo realizado por Basolo *et al.* (2018), onde foram comparados os resultados de um grupo sujeito a uma dose de 10µg de exenatido, duas vezes por dia, com um grupo placebo, foi verificada uma diminuição da IC de cerca de 625kcal por dia neste último grupo, ao final de 3 dias. No entanto, no final do estudo não foram observadas alterações no GE, na IC ou no peso corporal o que deixa algumas questões por esclarecer relativamente à eficácia deste fármaco na perda de peso (Basolo *et al.*, 2018). Os principais efeitos adversos verificados neste estudo foram náuseas, vômitos, distensão abdominal, diarreia e obstipação (Basolo *et al.*, 2018). Por outro lado, uma meta-análise já publicada revela que, em doentes não diabéticos, o grupo submetido ao exenatido alcançou uma perda de peso de 4,47kg enquanto o grupo controlo perdeu apenas 2,27kg (Su *et al.*, 2016). Em suma, é necessário um maior número de ensaios clínicos de forma a comprovar a eficácia e segurança deste PA (Su *et al.*, 2016).

5.3.2 Semaglutido

Com o intuito de compreender o mecanismo de ação do semaglutido, um análogo do GLP-1 aprovado para o tratamento da DM tipo 2, com o intuito estudar a sua eficácia numa perda de peso, foram efetuados alguns estudos. Segundo Ahrén *et al.* (2018), foram administradas dosagens de 0,5mg e 1,0mg de semaglutido em dois grupos distintos na presença de um grupo controlo. O primeiro grupo sofreu uma diminuição de peso de 2,5kg a 5,7kg enquanto o segundo grupo experienciou uma perda de 2,0kg a 7,9kg (Ahrén *et al.*, 2018). Os efeitos adversos foram maioritariamente de natureza gastrointestinal sendo que os mais frequentes foram náuseas e vômitos. A perda de peso manifestada foi superior nos indivíduos que reportaram estes efeitos adversos. No entanto, a maior parte do peso perdido não se deve à ocorrência dos mesmos (Ahrén *et al.*, 2018). Por fim, concluiu-se que a perda de peso provocada pela administração de semaglutido é devida ao seu efeito a nível hipotalâmico já que ocorre a ativação de neurónios produtores de POMC. Em animais, esta estimulação provoca o término da refeição, já que é induzida a sensação de saciedade. No entanto, esta relação ainda não foi estabelecida em humanos (Ahrén *et al.*, 2018). Foi realizado também um outro estudo, de 12 semanas, onde foi administrada uma dose de 0,25mg de semaglutido por

semana através da via subcutânea, até ser alcançada a dose de 1,0mg por semana. Neste estudo foi possível observar uma redução de 5kg nas primeiras 12 semanas, para além de ter sido observada uma diminuição de 24% da IC total diária (Blundell *et al.*, 2017). O semaglutido induziu também uma redução no apetite, um melhor controlo no tipo de alimentação e também uma diminuição da ingestão de refeições ricas em gordura não se tendo reportado alterações no GE (Blundell *et al.*, 2017).

5.3.3 Metformina

A metformina é o fármaco antidiabético mais comumente utilizado no tratamento da DM Tipo 2, atuando através do aumento da recaptação de glucose e da diminuição da sua produção no fígado e posterior absorção no intestino (Pilitsi *et al.*, 2019). De acordo com uma meta-análise já publicada, a metformina, quando administrada em indivíduos com idade superior a 60 anos, resulta numa perda de peso de 2,23kg relativamente ao grupo placebo. Também os valores de colesterol total e LDL colesterol apresentaram significativas melhorias no grupo sujeito à administração de metformina (Solymár *et al.*, 2018). No entanto, os resultados obtidos com este PA são dependentes da dose de metformina administrada e da duração do tratamento. Assim, segundo Hui *et al.* (2018), a toma de 2000mg por dia em adolescentes não diabéticos manifesta resultados mais promissores do que outras intervenções. No caso de adultos, doses de 1000mg por dia e 3000mg por dia apresentaram melhores resultados, após a modificação ligeira do estilo de vida destes indivíduos (Hui *et al.*, 2018). Em suma, a metformina auxilia na perda de peso em indivíduos não diabéticos já que este PA induz a sensibilidade à leptina e a diminuição da sua secreção. Tendo em conta que o desenvolvimento de obesidade provém de um aumento da insulinoresistência e este PA contribui para a estabilização dos valores de glicémia, revela, assim, um potencial no tratamento desta doença. Já que a metformina contribui também para a melhoria do perfil lipídico dos doentes, poderá ser mais um mecanismo de atuação deste PA na perda de peso (Ning *et al.*, 2018).

5.3.4 Cetilistato

O cetilistato atua no mecanismo de ação das lipases pancreáticas e intestinais, tal como o orlistato, e ambos apresentam um efeito semelhante na diminuição da absorção de lípidos. No entanto, o cetilistato revela uma menor frequência de efeitos adversos gastrointestinais comparativamente ao orlistato (Kopelman *et al.*, 2010). Segundo um estudo já publicado, durante 12 semanas foram testadas, em indivíduos obesos, 3 dosagens distintas de cetilistato: 60mg, 120mg e 240mg. Neste, os indivíduos revelaram uma perda de peso e

uma redução do perímetro da cintura semelhantes. A toma de cetilistato 60mg resultou numa perda de 3,3kg e numa redução de 1cm nos indivíduos sujeitos à intervenção enquanto a toma de 120mg resultou numa perda de 3,5kg e 1,3cm. A dosagem máxima permitiu uma perda de 4,1kg e 1,8cm. Neste estudo foi também possível observar uma redução de LDL colesterol entre 3-11% em todas as dosagens administradas. Relativamente aos efeitos adversos, estes foram maioritariamente de origem gastrointestinal (Kopelman *et al.*, 2007). Foi também efetuado um outro estudo, também durante 12 semanas, onde foram testadas dosagens de 40mg, 80mg e 120mg três vezes por dia comparativamente com orlistato 120mg três vezes por dia, em indivíduos diabéticos tipo 2 a tomar metformina. As dosagens de 80mg e 120mg resultaram em perdas de peso significativas em comparação ao placebo (3,85kg, 4,32kg e 2,86kg, respetivamente). No entanto, estes resultados foram semelhantes aos obtidos para o grupo que recebeu orlistato 120mg, tendo sido obtida uma perda de 3,78kg neste grupo. Na dosagem de cetilistato mais baixa, os resultados obtidos foram idênticos para o grupo placebo (Kopelman *et al.*, 2010). Em 2018, as empresas farmacêuticas Norgine e Takenda anunciaram a comercialização de Oblean® 120mg no Japão tendo cetilistato como PA, para o tratamento da obesidade (Takenda Pharmaceutical Company Limited & Norgine BV, 2018).

5.3.5 Análogos dos recetores do NPY

O NPY apresenta funções orexigénicas através da ligação aos recetores Y1 e Y5, influenciando não só a IC mas também o BE, sendo estes, portanto, potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da obesidade (Valsamakis, Konstantakou e Mastorakos, 2017). Assim, foi efetuado um estudo com o intuito de testar um potencial fármaco antagonista dos recetores Y5, o MK-0557. No entanto, este não mostrou resultados clínicos significativos em humanos (Erondu *et al.*, 2006).

O velneperit é um antagonista dos recetores Y5 que impede, portanto, a ligação do NPY, permitindo diminuir a IC e aumentando a saciedade. Foram testadas 2 dosagens distintas deste fármaco, 800mg e 1600mg, em comparação a um grupo placebo sendo que os obesos sujeitos à dosagem inferior perderam uma média de 3,8kg comparativamente ao placebo. Os indivíduos que tomaram a dosagem de 1600mg alcançaram uma perda de 7,1kg em comparação a 4,3kg perdidos no grupo placebo. Ocorreram também significativas melhorias no perfil lipídico dos intervenientes assim como no perímetro da cintura (Srivastava e Apovian, 2018).

Por outro lado, o PYY₃₋₃₆ ativa os recetores Y2 levando a uma inibição da IC e a uma inibição dos recetores de NPY (Srivastava e Apovian, 2018). Foi demonstrado que a

administração periférica de PYY₃₋₃₆ diminuía a ingestão de alimentos durante cerca de 24h. Apesar disso, a viabilidade deste método terapêutico é reduzida já que o tempo de semivida de PYY₃₋₃₆ é inferior a 4h. Foram também reportados alguns efeitos adversos como náuseas, desconforto abdominal e sudorese nos ensaios (Lafferty, Flatt e Irwin, 2018). No entanto, estão a decorrer ensaios de desenvolvimento de análogos de ação prolongada para administração não só por via subcutânea mas também por via oral e nasal (Srivastava e Apovian, 2018).

6. Conclusão

Tendo em conta que a obesidade é uma patologia multifatorial com uma elevada prevalência a nível mundial, é de extrema importância investir na sua prevenção e no respetivo tratamento. Neste sentido, o farmacêutico assume um papel preponderante na promoção da saúde já que se encontra, muitas vezes, em contacto direto com a população. Desta forma, este pode e deve incentivar a uma frequente determinação do IMC assim como do risco cardiovascular alertando sempre para a necessidade de uma alimentação equilibrada e de uma prática frequente de exercício físico.

Ainda assim, verifica-se que nem sempre as alterações do estilo de vida são suficientes para promover a perda de peso necessária já que são estratégias difíceis de manter a longo prazo. A administração de fármacos que permitem um melhor controlo do EP e da obesidade é uma estratégia viável mas constata-se que o número de medicamentos disponíveis no mercado para este fim tem vindo a diminuir ao longo do tempo. Este facto deve-se não só pela ocorrência de diversos efeitos adversos, mas também pela baixa eficácia de alguns destes medicamentos. Porém, o desenvolvimento de medicamentos para o controlo do EP continua a ser um desafio constante e necessário. A investigação clínica tem vindo a centrar-se no desenvolvimento de medicamentos administrados em adultos mas tendo em conta que a prevalência da obesidade infantil tem vindo a aumentar bastante, o estudo de fármacos que possam ser administrados nesta faixa etária seria também um bom investimento.

Por outro lado, a suplementação é encarada como uma alternativa de fácil acesso e segura já que os produtos não são sujeitos a receita médica e apresentam compostos de origem natural. No entanto, a realidade é um pouco diferente já os suplementos não são sujeitos a um rigoroso controlo de qualidade pelo que podem apresentar impurezas ou diferentes quantidades da substância com potencial na perda de peso. Mais uma vez, o farmacêutico desempenha uma função fulcral na promoção da literacia em saúde e deve adotar comportamentos que promovam uma escolha informada do consumidor.

7. Referências Bibliográficas

ABUMRAD, N. N. e ALBAUGH, V. L. - **Surgical treatment of obesity**. *F1000Research*. 7, 617 (2018).

AHA - American Heart Association. **What is Metabolic Syndrome?** (2015). [Consultado a 25 de abril de 2020]. Disponível em <https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/about-metabolic-syndrome>

AHRÉN, B., ATKIN S. L., CHARPENTIER G., WARREN M. L., WILDING J. P. H., BIRCH S., HOLST A. G. e LEITER L. A. - **Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials**. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 20, 9 (2018), p. 2210-2219.

ALLISON, D. B., GADDE K. M., GARVEY, W. T., PETERSON C. A., SCHWIERS M. L., NAJARIAN T., TAM, P. Y., TROUPIN B. e DAY, W. W. - **Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: A randomized controlled trial (EQUIP)**. *Obesity*. 20, 2 (2011), p. 330-342.

APOVIAN, C. M., ARONNE, L., RUBINO, D., STILL, C., WYATT, H., BURNS, C., KIM, D. e DUNAYEVICH E. - **A Randomized, Phase 3 Trial of Naltrexone SR/Bupropion SR on Weight and Obesity-related Risk Factors (COR-II)**. *Obesity*. 21, 5 (2013), p. 935-943.

AU-YEUNG, F., JOVANOVSKI, E., JENKINS A. L., ZURBAU, A., HO, H. V. T. e VUKSAN, V. - **The effects of gelled konjac glucomannan fibre on appetite and energy intake in healthy individuals: a randomised cross-over trial**. *British Journal of Nutrition*. 119, 1 (2018), p. 109-116.

BASOLO, A., BURKHOLDER, J., OSGOOD, K., GRAHAM, A., BUNDRICK, S., FRANKL, J., PIAGGI, P., THEARLE, M. S. e KRAKOFF, J. - **Exenatide has a pronounced effect on energy intake but not energy expenditure in non-diabetic subjects with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 85 (2018), p. 116-125.

BLUNDELL, J., FINLAYSON G., AXELSEN M., FLINT A., GIBBONS C., KVIST T. e HJERPSTED J. B. - **Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity**. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 19, 9 (2017), p. 1242-1251.

BOHÓRQUEZ, D. V. e LIDDLE, R. A. - **Gastrointestinal Hormones and**

Neurotransmitters. In FELDMAN, M., FRIEDMAN, L. S. e BRANDT, L. J. - *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Saunders/Elsevier, Filadélfia, Estados Unidos da América, 2015, 10ª Edição, ISBN 978-4557-4692-7, p. 36-54.

BORTOLIN, R. C., VARGAS, A. R., RAMOS, V. M., GASPAROTTO, J., CHAVES, P. R., SCHNORR, C. E., MARTINELLO, K.B., SILVEIRA, A. K., GOMES, H. M., RABELO, T. K., GRUNWALD, M. S., LIGABUE-BRAUN, R., GELAIN, D.P. e MOREIRA, J. C. F. - **Guarana supplementation attenuated obesity, insulin resistance, and adipokines dysregulation induced by a standardized human Western diet via brown adipose tissue activation.** *Phytotherapy Research*. 33, 5 (2019), p. 1394-1403.

BRAY, G. A. - **Obesity.** In FELDMAN, M., FRIEDMAN, L. S. e BRANDT, L. J. - *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Saunders/Elsevier, Filadélfia, Estados Unidos da América, 2015, 10ª Edição, ISBN 978-1-4557-4692-7, p. 102-118.

CHUAH, L. O., HO, W. Y., BEH, B. K. e YEAP, S. K.. - **Updates on Antiobesity Effect of Garcinia Origin (-)-HCA.** *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013, (2013).

CREO, A. L. e KUMAR, S. - **Endocrine and Metabolic Disorders.** In KELLERMAN, R. - *Conn's Current Therapy 2020*. Elsevier, 2019, 1ª Edição, ISBN 9780323732994, p. 354-361.

DAVIES, M. J., BERGENSTAL, R., BODE, B., KUSHNER, R.F., LEWIN, A., SKJØTH, T. V., ANDREASEN, A. H., JENSEN, C. B. e DEFRONZO, R. A. - **Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial.** *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 314, 7 (2015), p. 687-699.

DEVARAJ, R. D., REDDY, C. K. e XU, B. - **Health-promoting effects of konjac glucomannan and its practical applications: A critical review.** *International Journal of Biological Macromolecules*. 126, (2019) 273-281.

DGS - Direção-Geral da Saúde. **Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável.** (2017). [Consultado a 8 de maio de 2020].

EMA - European Medicines Agency. **Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine/topiramate).** (2013). [Consultado a 10 de maio de 2020].

ENG, W., LANGSTROM, B., HARGREAVES, R. J., BURNS, H. D., KANATANI, A., FUKAMI, T., MACNEIL, D. J., GOTTESDIENER, K. M., AMATRUDA, J. M., KAUFMAN, K. D. e HEYMSFIELD, S. B. - **Neuropeptide Y5 receptor antagonism does not induce**

clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cell Metabolism.* 4, 4 (2006) 275-282.

FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Revista Farmácia Portuguesa nº 188.** (2010) [Consultado a 23 de abril de 2020]. Disponível em <https://www.revistasauda.pt/SiteCollectionDocuments/RFP/0.Farm%C3%A1cia%20Portuguesa%20n.%C2%BA%20188.pdf>

FAROOQUI, I. S. e O'RAHILLY, S. - **Genetic Syndromes Associated with Obesity.** In JAMESON, J. L. e GROOT, L. D. - *Endocrinology: Adult and Pediatric.* Saunders, 2015, 7ª Edição, ISBN 9780323321952, p. 491-497.

FDA - Food and Drug Administration. **Contrave® - Highlights for Prescribing Information.** (2014) [Consultado a 8 de abril de 2020]. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf

FDA - Food and Drug Administration. **Guidance for Industry Developing Products for Weight Management.** (2007) [Consultado a 7 de abril de 2020]. Disponível em <https://www.fda.gov/media/71252/download>

FDA - Food and Drug Administration. **Qsymia® - Highlights for Prescribing Information.** (2012) [Consultado a 14 de abril de 2020]. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf

FDA - Food and Drug Administration. **Saxenda® - Highlights for Prescribing Information.** (2010) [Consultado a 24 de abril de 2020]. Disponível em <https://www.fda.gov/media/71252/download>

GADDE, K. M., ALLISON D. B., RYAN, D. H., PETERSON, C. A., TROUPIN, B., SCHWIERS, M. L. e DAY, W. W. - **Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.** *The Lancet.* 377, 9774 (2011), p. 1341-1352.

GAHAGAN, S. - **Overweight and Obesity.** In KLIEGMAN, R. e GEME, J. S. - *Nelson Textbook of Pediatrics.* Elsevier, 2019, 21ª Edição, ISBN 9780323568890, p. 345-360.

GARVEY, W. T., RYAN, D. H., LOOK, M., GADDE, K. M., ALLISON, D. B., PETERSON C. A., SCHWIERS, M., DAY, W. W. e BOWDEN, C. H. - **Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3**

extension study. *American Journal of Clinical Nutrition.* 95, 2 (2012), p. 297-308.

GRANDONE, A., SESSA, A. D., UMANO, G. R., TORALDO, R. e GIUDICE, E. M. - **New treatment modalities for obesity.** *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,* 34, 4 (2018), p. 535-549.

GREENWAY, F. L., FUJIOKA, K., PLODKOWSKI, R. A., MUDALIAR, S., GUTTADAURIA, M., ERICKSON, J., KIM, D. D. e DUNAYEVICH, E. - Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): **A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.** *The Lancet.* 376, 9741 (2010), p. 595-605.

HAMDY, O. - **Obesity.** In BENJAMIN, I., GRIGGS, R. C., WING, E. J. e FITZ, J. G. - *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine.* Elsevier, 2015, 9ª Edição, ISBN 9781437718997, p. 1-15.

HARPAZ, E., TAMIR, S., WEINSTEIN, A. e WEINSTEIN, Y. - **The effect of caffeine on energy balance.** *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology.* 28, 1 (2017), p. 1-10.

HOLLANDER, P., GUPTA, A. K., PLODKOWSKI, R., GREENWAY, F., BAYS, H., BURNS, C., KLASSEN, P. e FUJIOKA, K. - **Effects of Naltrexone Sustained-Release/Bupropion Sustained-Release Combination Therapy on Body Weight and Glycemic Parameters in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care.* 36, 12 (2013), p. 4022-4029.

HUI, F., ZHANG, Y., REN, T., LI, X., ZHAO, M. e ZHAO, Q. - **Role of metformin in overweight and obese people without diabetes: a systematic review and network meta-analysis.** *European Journal of Clinical Pharmacology.* 75, 4 (2018), p. 437-450.

HUVENNE, H., TOUNIAN, P., CLÉMENT, K. e DUBERN, B. - **Obesity.** In WEISS, R. E. e REFETOFF, S. - *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders.* Academic Press, 2015, 2ª Edição, ISBN 9780128011348, p. 291-305.

INFARMED - **Produtos-Fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos.** (2020) [Consultado a 29 de maio de 2020]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEMENTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9>

INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento MySimba®.** 2020^b. [Consultado a 1 de maio de 2020]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product->

information_pt.pdf

INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Saxenda®**. 2020^e. [Consultado a 15 de maio de 2020]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf

INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Xenical®**, 2020^a. [Consultado a 26 de abril de 2020]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_pt.pdf

JAKICIC, J. M., DAVIS, K. K. - **Obesity and physical activity**. *Psychiatric Clinics of North America*. 34,4 (2011), p. 829-840.

JENSEN, M. D. - **Obesity**. In GOLDMAN, L. e SCHAFER, A. I. - *Goldman-Cecil Medicine*. Elsevier, 2019, 26^a Edição, ISBN 9780323532662, p. 1418-1427.

JENSEN, M. D., RYAN, D. H., APOVIAN, C. M., ARD, J. D., COMUZZIE, A. G., DONATO, K. A., HU, F. B., HUBBARD, V. S., JAKICIC, J. M., KUSHNER, R. F., LORIA, C. M., MILLEN, B. E., NONAS, C. A., PI-SUNYER, F. X., STEVENS, J., STEVENS, V. J., WADDEN, T. A., WOLFE, B. M. e YANOVSKI, S. Z. - **2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults**. *Journal of the American College of Cardiology*. 63, 25 (2014), p. 2985-3023.

JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento N° 432/2012 da Comissão de 16 de Maio de 2012**. 2012. [Consultado a 28 de junho de 2020]. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:PT:PDF>

KAKKAR, A. K. e DAHIYA, N. - **Drug treatment of obesity: Current status and future prospects**. *European Journal of Internal Medicine*. 26, 2 (2015), p. 89-94.

KARMALI, S., STOKLOSSA, C. J., SHARMA, A., STADNYK, J., CHRISTIANSEN, S., COTTREAU, D. e BIRCH, D. W. - **Bariatric Surgery**. *Canadian Family Physician*. 56,9 (2010) p. 873-879.

KARRI, S., SHARMA, S., HATWARE, K. and PATIL, K. - **Natural anti-obesity agents and their therapeutic role in management of obesity: A future trend perspective**. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 110, (2019), p. 224-238.

KOPELMAN, P., BRYSON, A., HICKLING, R., RISSANEN, A., ROSSNER, S., TOUBRO, S. e

VALENSI, P. - **Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: A 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients.** *International Journal of Obesity.* 31, 3 (2007), p. 494-499.

KOPELMAN, P., GROOT, G. H., RISSANEN, A., ROSSNER, S., TOUBRO, S., PALMER, R., HALLAM, R., BRYSON, A. e HICKLING, R. I. - **Weight loss, HbA_{1c} reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: Comparison with orlistat (Xenical).** *Obesity.* 18, 1 (2010), p. 108-115.

LAFFERTY, R. A., FLATT, P. R. e IRWIN, N. - **Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes.** *Peptides.* 100, (2018). p. 269-274.

LI, Z. e JI, G. E. - **Ginseng and obesity.** *Journal of Ginseng Research.* 42,1 (2017), p. 1-8.

LIMA, N. S., NUMATA, E. P., MESQUISTA, L. M. S., DIAS, P. H., VILEGAS, W., GAMBERO, A. e RIBEIRO, M. L. - **Modulatory Effects of Guarana (*Paullinia cupana*) on Adipogenesis.** *Nutrients.* 9, 6 (2017), p. 1-11.

LOPES, C., TORRES, D., OLIVEIRA, A., SEVERO, M., ALARCÃO, V., GUIOMAR, S., MOTA, J., TEIXEIRA, P., RODRIGUES, S., LOBATO, L., MAGALÃES, V., CORREIA, D., CARVALHO, C., PIZARRO, A., MARQUES, A., VILELA, S., OLIVEIRA, L., NICOLA, P., SOARES, S. e RAMOS, E. - **Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016: Relatório de Resultados.** Universidade do Porto, 2017, ISBN 9789897461811, p. 1-289.

MARATOS-FLIER, E. - **Appetite Regulation and Thermogenesis.** In JAMESON, J. L. e GROOT, L. D. - *Endocrinology: Adult and Pediatric.* Saunders, 2015, 7ª Edição, ISBN 9780323321952, p. 457-467.

MARATOS-FLIER, E. - **Obesity.** In MELMED, S., KOENIG, R., ROSEN, C., AUCHUS, R. e GOLDFINE, A. - *Williams Textbook of Endocrinology.* Elsevier, 2019, 14ª Edição, ISBN 9780323711548, p. 1567-1580.

MATEI, V. e POPESCU, W. M. - **Nutritional Diseases: Obesity and Malnutrition.** In MARSCHALL, K. e HINES, R. L. - *Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease.* Elsevier, 2018, 7ª Edição, ISBN 9780323401371, p. 385-405.

MAZZANTI, G., VITALONE, A., CAS, R. e MENNITI-IPPOLITO, F. - **Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: spontaneous reports from the Italian Phytovigilance System.** *European Journal of Clinical Pharmacology.*

75, 11 (2019), p. 1599-1615.

NICOLAI, J. P., LUPIANI, J. H. e WOLF, A. J. - **An Integrative Approach To Obesity**. In RAKEL, D. - *Integrative Medicine*. Elsevier, 2017, 4ª Edição, ISBN 9780323496186, p. 382-294.

NIMPTSCH, K., KONIGORSKI, S. e PISCHON, T. - **Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine**. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 92, (2018). p. 61–70.

NING, H., LE, J., WANG, Q., YOUNG, C. A., DENG, B. e GAO, P. - **The effects of metformin on simple obesity: a meta-analysis**. *Endocrine*. 62, 3 (2018), p. 528-534.

OMS - Organização Mundial de Saúde. **Obesity and overweight**. (2020) [Consultado a 2 de maio de 2020]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

OMS - Organização Mundial de Saúde. **Preventing and Managing the Global Epidemic**. (2000) [Consultado em 2 de março de 2020]. Disponível em https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/

PARK, M. - **Preventive Cardiology**. *Park's the Pediatric Cardiology Handbook*. Saunders, 2015, 5ª Edição, ISBN 9780323315951, p. 390-397.

PILITSI, E., FARR, O. M., POLYZOS, S. A., PERAKAKIS, N., NOLEN-DOERR, E., PAPATHANASIOU, A. e MANTZOROS, C. - **Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation**. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 92 (2018), p. 170-192.

RAMU, A. NEILD, P. e NAISH, J. - **Diet and Nutrition**. In NAISH, J. e COURT, D. S. - *Medical Sciences*. Elsevier, 2018, 3ª Edição, ISBN 9780702073380, p. 737-769.

SAKLAYEN, M. G. - **The global epidemic of the metabolic syndrome**. *Current Hypertension Reports*. 20, 2 (2018), p. 1-8.

SAUNDERS, K. H., UMASHANKER, D., IGEL, L. I., KUMAR, R. B. e ARONNE, L. J. - **Obesity Pharmacotherapy**. *Medical Clinics of North America*. 102, 1 (2018), p. 135-148.

SÉRGIO, A., CORREIA, F., BREDAS, J., MEDINA, J. L., CARVALHEIRO, M., ALMEIDA, M. D. V. e DIAS, T. - **Programa Nacional de Combate à Obesidade**. Direção-Geral da Saúde, 2005, ISBN 9726751284, p. 1-24.

SKELTON, J. e COHEN, G. - **Obesity**. In WYLLIE, R., HYAMS, J. S. e KAY, M. - *Pediatric*

Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier, 2015, 5ª Edição, ISBN 9780323240994, p. 155-168.

SMETHERS, A. D., ROLLS, B. J. - **Dietary Management of Obesity: Cornerstones of Healthy Eating Patterns**. *Medical Clinics of North America*. 102,1 (2018). p. 107-124.

SMITH, S. R., STENLOF, K. S., GREENWAY, F. L., MCHUTCHISON, J., SCHWARTZ, S. M., DEV, V. B., BERK, E. S. e KAPIKIAN, R. - **Orlistat 60mg reduces visceral adipose tissue: A 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial**. *Obesity*. 19,9 (2011), p. 1796-1803.

SOLYMÁR, M., IVIC, I., PÓTÓ, L., HEGYI, P., GARAMI, A., HARTMANN, P., PÉTERVÁRI, E., CZOPF, L., HUSSAIN, A., GYONGYI, Z., SARLÓS, P., SIMON, M., MÁTRAI, P., BÉRCZI, B. e BALASKÓ, M. - **Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – A meta-analysis**. *PLoS ONE*. 13,11 (2018), p. 1-13.

SRIVASTAVA, G. e APOVIAN, C. - **Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon**. *Current obesity reports*. 7, 2 (2018), p. 147-161.

SU, N., LI, Y., XU, T., LI, L., KWONG, J. S., DU, H., REN, K., LI, Q., LI, J., SUN, X., LI, S. e TIAN, H. - **Exenatide in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials**. *International Journal of Cardiology*. 219, (2016), p. 293-300.

SUNDBOM, M., HEDBERG, J., MARSK, R., BOMAN, L., BYLUND, A., HEDENBRO, J., LAURENIUS, A., LUNDEGARDH, G., MOLLER, P., OLBERS, T., OTTOSSON, J., NASLUND, I. e NASLUND, E. - **Substantial Decrease in Comorbidity 5 Years After Gastric Bypass**. *Annals of Surgery*. 265,6 (2017), p. 1166-1171.

SWEETING, A. N., HOCKING, S. L. e MARKOVIC, T. P. - **Pharmacotherapy for the treatment of obesity**. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 418, (2015) p. 173-183.

TAKENDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED - **Termination of License and Development Agreement for "Oblean Tablets 120mg" for Treatment of Obesity**. (2018) [Consultado a 29 de maio de 2020]. Disponível em <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2018/termination-of-license-and-development-agreement-for-oblean-tablets-120mg-for-treatment-of-obesity/>

TOH, B. C., CHAN, W. H., ENG, A. K.H., LIM, E. K. W., LIM, C. H., THAM, K. W., CSTAT, S. F. e TAN, J. T. H. - **Five-year long-term clinical outcome after bariatric metabolic**

surgery: A multi-ethnic Asian population in Singapore. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 20,7 (2018) p. 1762-1765.

TOMAR, M., RAO, R. P., DORAIRAJ, P., KOSHTA, A., SURESH, S., RAFIG, M., KUMAWAT, R., PARAMESH, R., V. B. U. e VENKATESH, K. V. - **A clinical and computational study on anti-obesity effects of hydroxycitric acid.** *Royal Society of Chemistry.* 9, 32 (2019), p. 18578-18588.

TORGERSON, J. S., HAUPTMAN, J., BOLDRIN, M. N. e SJOSTROM, L. - **XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study.** *Diabetes Care.* 27:1 (2004), p. 155-161.

TSANG, C., TAGHIZADEH, M., AGHABAGHERI, E., ASEMI, Z. e JAFARNEJAD, S. - **A meta-analysis of the effect of chromium supplementation on anthropometric indices of subjects with overweight or obesity.** *Clinical Obesity.* 9, 4 (2019), p. 1-16.

VALSAMAKIS, G., KONSTANTAKOU, P. e MASTORAKOS, G. - **New Targets for Drug Treatment of Obesity.** *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 57,1 (2017), p. 585-605.

WADDEN, T. A., FOREYT, J. P., FOSTER, G. D., HILL, J. O., KLEIN, S., O'NEIL, P. M., PERRI, M. G., PI-SUNYER, F. X., ROCK, C. L., ERICKSON, J. S., MAIER, H. N., KIM, D. D. e DUNAYEVICH, E. - HHS Public Access. 19,1 (2011), p. 110-120.

WEBB, V. L. e WADDEN, T. A. - **Intensive Lifestyle Intervention for Obesity: Principles, Practices, and Results.** *Gastroenterology.* 152, 7 (2017), p. 1752-1764.

WESTERTERP-PLANTENGA, M. S., LEJEUNE, M. P. G. M. e KOVACS, E. M. R. - **Body Weight Loss and Weight Maintenance in Relation to Habitual Caffeine Intake and Green Tea Supplementation.** *Obesity Research.* 13, 7 (2005), p. 1195-1204.

WILLOUGHBY, D., HEWLINGS, S. KALMAN, D. - **Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review.** *Nutrients.* 2018). 10, 12 (2018), p. 1-10.

WOLFE, B. M., KVACH, E. e ECKEL, R. H. - **Treatment of obesity: Weight loss and Bariatric Surgery.** *Physiology & Behaviour.* 118, 11 (2017), p. 1-23.

YUMUK, V., TSIGOS, C., FREID, M., SCHINDLER, K, Busetto, L., MICIC, D. e TOPLAK, H. - **European Guidelines for Obesity Management in Adults.** *Obesity Facts.* 8, 6 (2015), p. 402-424.