

SEGURANÇA E EFICÁCIA DA SEMAGLUTIDA, LIRAGLUTIDA E SIBUTRAMINA NO AUXÍLIO DO TRATAMENTO DA OBESIDADE

SAFETY AND EFFICACY OF SEMAGLUTIDE, LIRAGLUTIDE AND SIBUTRAMINE IN THE TREATMENT OF OBESITY

SEGURIDAD Y EFICACIA DE SEMAGLUTIDA, LIRAGLUTIDA Y SIBUTRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Bruna Ribeiro de Castro¹

Lucas da Silva Reis²

Juliana Azevedo da Paixão³

RESUMO: Este artigo trata-se de uma revisão de literatura de caráter integrativa construída através de artigos e publicações desde 2006 até 2022. Esta revisão utilizou 21 destes artigos para elaboração textual e teve-se como critérios de inclusão os materiais publicados em revistas de saúde, PubMed e SciELO. Ressalta-se o crescimento da obesidade na população mundial e o consequente aumento da terapia medicamentosa. O trabalho avalia a eficácia e segurança das substâncias Liraglutida, Semaglutida e Sibutramina, utilizadas na terapia, com base em seus mecanismos de ação no tratamento da obesidade, considerando-se as reações adversas documentadas e a importância do profissional farmacêutico no auxílio da terapêutica, e como parte importante para garantia e monitoração da segurança e eficácia no tratamento. A chegada dos agonistas do GLP-1 como tratamento para obesidade traz uma alternativa menos prejudicial quando comparada com os métodos farmacológicos mais antigos, como o tratamento com a sibutramina. Mais estudos faz-se necessário para construção de mais evidências.

2925

Palavras-chave: Anorexígenos. Obesidade. Atenção Farmacêutica.

ABSTRACT: This article is an integrative literature review built through articles and publications from 2006 to 2022. This review used 21 of these articles for textual elaboration and had as inclusion criteria the materials published in health journals, PubMed and SciELO. It is noteworthy the growth of obesity in the world population and the consequent increase in drug therapy. The study evaluates the efficacy and safety of the substances Liraglutide, Semaglutide and Sibutramine, used in therapy, based on their mechanisms of action in the treatment of obesity, considering the documented adverse reactions and the importance of the pharmaceutical professional in aiding the therapy, and as an important part of ensuring and monitoring the safety and efficacy of treatment. The arrival of GLP-1 agonists as a treatment for obesity brings a less harmful alternative when compared to older pharmacological methods, such as treatment with sibutramine. More studies are needed to build more evidence.

Keywords: Anorectics. Obesity. Pharmaceutical Services.

¹ Farmacêutica, pós-graduanda em Farmácia Clínica e Hospitalar, MBA em Gestão de Farmácia e Drogaria. E-mail: omsndebruna@hotmail.com.

² Farmacêutico, pós-graduanda em Farmácia Clínica e Hospitalar.

³ Farmacêutica, especialista em Farmacologia Aplicada a Prática Clínica, mestre em Recursos Genéticos Vegetais, doutoranda em Química.

RESUMEN: Este artículo es una revisión integradora de la literatura construida a través de artículos y publicaciones desde 2006 hasta 2022. Esta revisión utilizó 21 de estos artículos para la elaboración textual y tuvo como criterio de inclusión los materiales publicados en revistas de salud, PubMed y SciELO. Es de destacar el crecimiento de la obesidad en la población mundial y el consiguiente aumento de la terapia farmacológica. El estudio evalúa la eficacia y seguridad de las sustancias Liraglutida, Semaglutida y Sibutramina, utilizadas en terapia, con base en sus mecanismos de acción en el tratamiento de la obesidad, considerando las reacciones adversas documentadas y la importancia del profesional farmacéutico en la ayuda a la terapia, y como una parte importante para asegurar y monitorear la seguridad y eficacia del tratamiento. La llegada de los agonistas de GLP-1 como tratamiento para la obesidad trae una alternativa menos dañina en comparación con métodos farmacológicos más antiguos, como el tratamiento con sibutramina. Se necesitan más estudios para construir más evidencia.

Palabras clave: Anoréxicos. Obesidad. Atención Farmaceutica.

INTRODUÇÃO

A obesidade, é caracterizada pelo excesso de gordura corporal e pode ser considerada um problema de saúde pública de ordem mundial. É considerada um problema multifatorial e sua causa está relacionada a um desequilíbrio provocado principalmente pela ingestão calórica maior que a capacidade de metabolização energética do organismo. Entretanto também pode estar relacionada à diversos fatores, sendo eles o desequilíbrio hormonal, genética, efeito colateral de alguma farmacoterapia, sedentarismo, entre outros (SWAROWSKY, 2012). Acometendo principalmente as mulheres, a obesidade está associada ao desenvolvimento de diversas outras doenças crônicas em casos de complicações (SWAROWSKY, 2012).

Nesse âmbito, ensaios clínicos e do uso de modelos animais sugerem mecanismos fisiológicos e a indução conseqüente de outras comorbidades associadas a esta doença: hipertensão, asma, dislipidemia, doenças cardíacas e distúrbios metabólicos, como é o caso da diabetes. Por outro lado, recentemente, pesquisas demonstram que a perda de peso bem sucedida parece melhorar quase todos os biomarcadores de comorbidades de obesidade, ou seja, uma perda de peso entre 5% e 10% é suficiente para induzir melhorias clinicamente relevantes nos fatores de risco à saúde, como glicose no sangue elevada e outros biomarcadores relacionados ao risco aumentado de doença cardiovascular cardíaca (PICHÉ, et. al, 2020).

Apesar da prática de exercícios físicos e uma dieta balanceada serem fatores básicos de prevenção e tratamento auxiliar da obesidade, inúmeras combinações de dietas e agentes farmacológicos foram lançadas ao longo dos anos. Drogas para perda de peso podem ser

separadas de acordo com o tipo de mecanismo que utilizam para exercer seus efeitos farmacológicos: há drogas que suprimem o apetite e aquelas que bloqueiam a absorção de calorías. Os agentes anoréxicos que têm sido utilizados para a perda de peso incluem agentes simpaticolíticos, inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (noradrenalina), como a Sibutramina, por exemplo (FADEL e VILELA, 2020).

A Sibutramina é um derivado do neurotransmissor B-fenetilamina (hormônio responsável pela sensação de satisfação), e foi sintetizado primeiramente na década de 80, como um novo antidepressivo devido a sua ação inibitória na receptação de noradrenalina e serotonina aumentando seus níveis na fenda sináptica, e por consequência produz o efeito anorexígeno (SILVA, 2011).

Há tempos, constatou-se a associação de obesidade e resistência à insulina, e por isso o uso de antidiabéticos têm ganhado destaque como estratégia para perda de peso e controle da glicemia. Quanto aos auxílios farmacológicos, pacientes obesos com diabetes tipo 2 ou resistência à insulina parecem se beneficiar de agonistas do peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1), como por exemplo Semaglutida e Liraglutida, o que pode melhorar o controle glicêmico, prolongar a saciedade e suprimir o apetite (WICINSKI et. al, 2019). Ambos os fármacos são análogos do GLP-1, aumenta o nível de insulina pós-prandial de forma dependente da glicose, reduzem a secreção de glucagon, atrasa o esvaziamento gástrico e induz a perda de peso através de reduções no apetite e na ingestão de energia. A diferença entre os dois, é simplesmente a posologia, pois a semaglutida possui liberação prolongada e seu uso é semanal (uma vez por semana), enquanto que a liraglutida é de uso diário (uma vez por dia), apesar do primeiro ainda ser off label no tratamento da obesidade, já existem estudos que comprovam sua eficácia de redução de peso. (GOMES e TREVISAN, 2021)

O mecanismo metabólico que resulta na saciedade prolongada e a extensão do intervalo entre os apetites, deve-se a arranjos hormonais, sensoriais e nervosos. Nos períodos pré-prandial, prandial e pós-prandial ocorrem um composto de processos endógenos que regulam o apetite e saciedade. Após a ingestão do alimento, são secretadas no trato gastrointestinal (TGI) as incretinas polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) e a GLP-1, entre outros peptídeos que desencadeiam a função anorexígena, isto é, inibindo o apetite (CHACRA, 2006)

A finalidade deste trabalho foi apresentar uma atualização das atuais possibilidades farmacológicas com eficácia comprovada no tratamento da obesidade, mas de mecanismos subjacentes, em comparação à um fármaco mais tradicional de utilização mais antiga. O farmacêutico possui papel fundamental no acompanhamento deste paciente obeso, em garantir a adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e prevenir possíveis erros de prescrições, já que pacientes obesos geralmente são polimedicamentosos.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi construída através de artigos e publicações disponibilizados desde 2004 até 2022 que continham materiais convenientes a área de farmácia em que mencionasse o tema sugerido. A pesquisa caracteriza-se uma revisão de literatura e possui caráter integrativo, auxiliando assim o entendimento dos riscos e benefícios das substâncias citadas no tema. Este material foi elaborado entre os dias 14 de março de 2022 e 25 de maio de 2022. Os materiais foram pesquisados no idioma predominantemente português-br, foram lidos e filtrado de acordo com a conveniência do tema proposto e salvos no computador. As palavras-chaves utilizadas para as buscas foram “obesidade” ou “semaglutida” ou “sibutramina” ou “liraglutida” ou “GLP-1” combinadas com “segurança” ou “mecanismo de ação” ou “riscos a saúde” ou “serotonina e noradrenalina appetite” ou “principais causas” ou “etiologia” ou “and leptina”, com os descritores booleanos “or” ou “and”. Os critérios de inclusão dos artigos para elaboração deste trabalho foram materiais do site PUBMed, SciELO e publicações de revistas de saúde encontrados através do Google Acadêmico disponibilizados a partir de 2006 dando prioridade as mais recentes. Em contrapartida os critérios de exclusão foram simplesmente a não utilização de revisões de literatura e artigos anteriores a 2006.

RESULTADOS E DISCURSSÃO

Foram encontrados um total de 60 artigos que foram lidos e selecionados de acordo ao seu conteúdo, e destes 40 foram reduzidos a 25 pelos motivos de: trabalhos duplicados, assuntos não referentes ao tema abordado e fora do período do tempo citado. Ao final, foram escolhidos 21 artigos para a elaboração textual desta revisão de literatura.

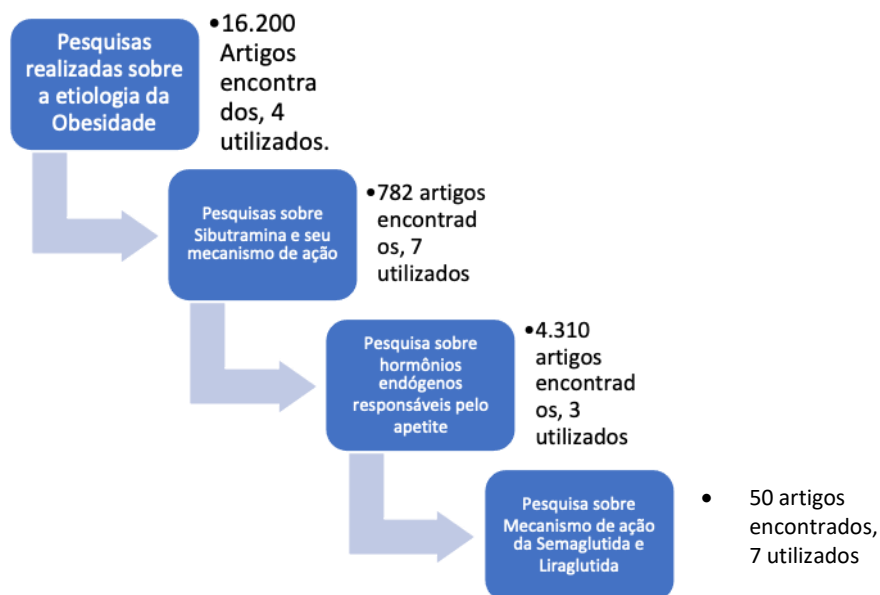


Figura 1. Fluxograma de revisão – análise de estudos.

Fonte: Castro BR, et al., 2022.

Quadro 1. Dados comparativos das substâncias Liraglutida, Semaglutida e Sibutramina.

Fármaco	Mecanismo de Ação	Efeitos farmacológicos	Apresentações e Formas farmacêuticas	Custo	Posologia	Possíveis efeitos adversos
Liraglutida	O receptor localizado no TGI (íleo) enervado pelo nervo vago transmite ao cérebro estímulos através de vias humorais e neurais, atuando diretamente no hipotálamo aumentando os níveis de pró-opiomelanocortina (POMC) onde	Retarda o esvaziamento gástrico e promove a sensação de saciedade por mais tempo;	Sistemas de aplicação ajustável até 3,0 mg injetável subcutânea;	Aproximadamente R\$616,00 mensal;	1 aplicação subcutânea diária, com aumento da dose semanal até a dose máxima de 3,0 mg uma vez por dia;	Náuseas, vômitos, constipação ou diarreia, dispepsia, gastrite, pancreatite, hipoglicemia e perda do apetite;

	<p>exercem atividade que promove a saciedade e inibe a sinalização do apetite. Liga-se aos receptores GLP-1 na proopiomelanocortina. O GLP-1 estimula diretamente os neurônios POMC/CART e indiretamente inibe o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo (AgRP) para aumentar as medidas de saciedade e diminuir a fome.</p>						2930
Semaglutida	<p>O receptor localizado no TGI (íleo) enervado pelo nervo vago transmite ao cérebro estímulos através de vias humorais e neurais, atuando diretamente no hipotálamo aumentando os níveis de pró-opiomelanocortina (POMC) onde exercem atividade que promove a saciedade e inibe a sinalização do apetite. Liga-se aos receptores</p>	<p>Retarda o esvaziamento gástrico e promove a sensação de saciedade por mais tempo;</p>	<p>Sistema de aplicação injetável subcutânea de 0,25 mg ou 1,0 mg; e comprimidos de 3 mg, 7 mg ou 14 mg;</p>	<p>Aproximadamente R\$1.000,00 mensal;</p>	<p>1 aplicação subcutânea semanal, com aumento da dosagem após quatro semanas;</p>	<p>Náuseas, vômitos, constipação ou diarreia, dispepsia, gastrite, pancreatite, hipoglicemia e perda do apetite;</p>	

	GLP-1 na proopiomelanocortina. O GLP-1 estimula diretamente os neurônios POMC/CART e indiretamente inibe o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo (AgRP) para aumentar as medidas de saciedade e diminuir a fome.					
Sibutramina	Atua na inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina e\ou promove maior atividade metabólica celular, aumentando o gasto de energia em repouso. Mais pesquisas são necessárias para elucidar este mecanismo potencial para a perda de peso.	Promove saciedade mais rápido, por mais tempo e inibe o apetite;	Cápsulas de 10mg ou 15mg;	Entre R\$45,00 e R\$70,00 mensal;	1 cápsula de 10mg ao dia, podendo haver aumento da concentração para 1 cápsula de 15mg por dia;	Xerostomia, hipertensão, fadiga, constipação, falta de apetite, taquicardia, cefaleia, insônia, transtornos psiquiátricos, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca e convulsões.

2931

Fonte: SILVA, et. al, 2021; Novo Nordisk, 2019; Novo Nordisk, 2017; Nigro et. al, 2021

Estudos baseados no mecanismo de ação da liraglutida e semaglutida s.c (análogas do GLP-1), comprovaram-se bastante promissores o uso do seu análogo no tratamento da obesidade devido principalmente aos seus efeitos na desaceleração do esvaziamento gástrico e inibição do apetite (HIGEIA, 2020). A semaglutida é um análogo de ação mais longa que a liraglutida. O GLP-1 é responsável pela atividade humoral que resulta na diminuição do trânsito intestinal que facilita e promove a absorção de nutrientes, assim retardando o esvaziamento gástrico. (ARAGÃO, 2020)

Os receptores do GLP-1 (GLP-1R) estão expressos em diversas partes do organismo, e a saciedade deve-se ao seu receptor localizado no TGI (íleo) enervado pelo nervo vago, que

transmite ao cérebro estímulos através de vias humorais e neurais, atuando diretamente no hipotálamo aumentando os níveis de pró-opiomelanocortina (POMC) onde exercem atividade que promove a saciedade e inibe a sinalização do apetite, ou seja, prolonga os intervalos da fome (ARAGÃO, 2020). A redução do apetite foi associado a um aumento na conectividade funcional do trato nuclear solitário com o hipotálamo e o tálamo. Além disso, os modelos murinos mostram que liraglutida e semaglutida podem acessar áreas específicas do cérebro relevantes para a redução da fome, ligando-se aos receptores GLP-1 na proopiomelanocortina. O GLP-1 estimula diretamente os neurônios POMC/CART e indiretamente inibe o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo (AgRP) para aumentar as medidas de saciedade e diminuir a fome. Esses efeitos do GLP-1 podem levar à redução da ingestão de energia, facilitando assim a perda de peso (ARD,2021).

Os GLP-1R estão presentes no pâncreas, TGI, pulmões, sistema nervoso central (SNC), rins e também no coração. Desta forma, além dos efeitos centrais e gastrointestinais citados, também possui ação hepática (reduzindo a ocorrência de apoptose e esteatose), ação cardíaca (reduz incidentes cardiovasculares através da ativação de proteínas anti-apoptóticas nas células musculares cardíacas) entre outros, além de estimular a proliferação de células-beta pancreáticas e suprimir a sua apoptose, assim garantindo a eficácia na produção da insulina (ARAGÃO, 2020).

As mais frequentes reações adversas observados pela utilização dos análogos da GLP-1 são considerados transitórios, ou seja, é evidente enquanto o fármaco está biodisponível (GOMES E TREVISAN, 2021). As reações adversas mais comumente observadas são náuseas, vômitos e diarreia, em casos de uso associados a insulina pode causar hipoglicemia, e mais raramente taquicardia e pancreatite (GOMES E TREVISAN, 2021).

Apesar de seus efeitos colaterais serem considerados leves, os fármacos liraglutida e semaglutida s.c. são contraindicados em pacientes com Diabetes Mellitus do tipo 1, gestantes e lactantes e em pacientes de tratamento de cetoacidose diabética, ou pacientes com síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2), com antecedentes de câncer de tireoide (carcinoma medular) ou com histórico de pancreatite. O seu uso em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade também não é recomendado pois não há testes suficientes que comprovem a segurança e eficácia nesta faixa etária (NOVO NORDISK, 2018). Seu uso em

pacientes submetidos a cirurgia bariátrica com relatos de reganho de peso após determinado período não possui contraindicação, entretanto não dispõe de estudos suficientes para maiores conclusões. (SOUSA, 2018).

Devido aos seu efeito no retardo do esvaziamento gástrico o seu uso concomitante a outros medicamentos de via oral pode ter a sua absorção alterada, mas sem relevância significativa. Os estudos que sugerem a contraindicação dos análogos de GLP-1 em gestantes não são conclusivos, porém são suficientes para considerarem a possibilidade de um alto grau de risco. Os testes em animais apresentaram genotoxicidade e seu risco gestacional em humanos ainda é desconhecido (NOVO NORDISK, 2022).

Em um estudo com camundongos produzido por Liu Q, et al. (2020), constatou-se redução do teor hepático de triglicerídeos, atividade de aminotransferase alanina, glicemia em jejum, resistência à insulina e lipoproteína de baixa densidade, ao serem analisados os triglicerídeo hepático, histopatologia hepática e índices de metabolismo glucolipídico, incluindo glicemia de jejum, insulina em jejum, índice de resistência à insulina e lipídios sanguíneos após tratamento de liraglutida durante quatro semanas.

Em um estudo realizado para analisar a segurança e eficácia da liraglutida como complemento farmacológico acompanhado de exercícios físicos e dieta no tratamento da obesidade, a liraglutida foi investigada (dosagens entre 3,0 e 1,8mg) em adultos obesos com DM2 durante 56 semanas divididos em três grupos randomizados: um em uso de 1,8mg de liraglutida uma vez por dia, outro em 3,0mg de liraglutida 1x ao dia e um grupo sob utilização de placebo. A perda de peso média no grupo que usou 1,8mg de liraglutida teve 4,7% de perda de peso, o que usou 3,0mg teve 6,0% e o grupo que recebeu placebo teve uma perda de 2,0%. Destacou-se que os grupos que fizeram o uso da liraglutida tiveram perda de peso entre 5 e mais de 10% do peso inicial, melhoria no controle da glicemia e da pressão arterial. Os efeitos adversos mais observados foram os transitórios, resumidos em náuseas e distúrbios gastrointestinais (DAVIES MJ et al, 2015).

Segundo Newsome PN, et al. (2021), em um estudo descrito de fase 2 envolvendo 320 pacientes, durante 12 semanas, com esteatohepatite não alcoólica (NASH) - doença relacionada a obesidade, caracterizada por acúmulo de gordura no fígado, demonstrou que o tratamento com semaglutida subcutânea resultou em uma resolução NASH maior que do que placebo, sendo

40% no grupo de 0,1 mg da semaglutida, 36% no grupo de 0,2 mg, 59% no grupo de 0,4 mg e 17% no grupo placebo ($P < 0,001$ para semaglutida 0,4 mg vs. placebo). As neoplasias (benignas, malignas ou não especificadas) foram relatadas em 15% dos pacientes nos grupos semaglutida e em 8% no grupo placebo. Para o grupo em que foi administrado 0,4 mg da amostra foi observado melhora no estágio de fibrose ocorreu em 43% dos pacientes do grupo de e em 33% dos pacientes do grupo placebo ($P = 0,48$) e perda média de peso de 13% no grupo de 0,4 mg e 1% no grupo placebo, sendo comum efeitos adversos como náusea, vômitos e prisão de ventre já descritos anteriormente para este fármaco.

Com efeito anorexígeno semelhante aos análogos do GLP-1, a Sibutramina possui seu mecanismo de ação diferente, tendo ação direta exclusivamente no SNC inibindo a recaptação da serotonina (promovendo saciedade) e da noradrenalina (responsável pela regulação do apetite), sendo assim, provoca mais rapidamente a saciedade e prolonga o intervalo da fome (NASCIMENTO, 2021). Como observado anteriormente, a sibutramina é principalmente uma serotonina seletiva. A sibutramina existe como uma mistura racêmica de (+) e (-) enantiômeros de ciclobutanometanamina, 1-(4-cloro-fenil)-N,N-dimetil-A-(2-metilpropil)-, cloridrato monohidratado. Estudos em seu mecanismo de ação demonstram que a sibutramina e seus metabólicos podem promover a perda de peso, aumentando o gasto de energia (3 - 4%), atenuando assim um pouco a diminuição típica no metabolismo de repouso que ocorre durante a perda de peso ativa. Assim, não está claro se a sibutramina na verdade, atua apenas na inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina ou promove maior atividade metabólica celular, aumentando o gasto de energia em repouso. Mais pesquisas são necessárias para elucidar este mecanismo potencial para a perda de peso (WALKER, 2004).

A serotonina é formada no tubo digestivo a partir da triptofano, um aminoácido essencial precursor da serotonina que possui efeito calmante e sedativo. A noradrenalina, uma precursora da adrenalina, por sua vez é produzida na glândula adrenal e está relacionado ao sistema de alerta, fuga e/ou defesa do corpo. A inibição da receptação destes neurotransmissores aumenta seus níveis na fenda sináptica, e esta atividade inicialmente tinha o propósito de inibir os sintomas da depressão, promovendo a melhora do humor do indivíduo. Entretanto, mostrou-se bastante eficaz como coadjuvante no tratamento da obesidade como inibidor do apetite, isto é, prolongando a saciedade (BISCAINO, et. al 2016).

Embora a sua indicação terapêutica hoje seja para o tratamento da obesidade, a busca pelo emagrecimento motivado por fatores estéticos tem aumentado o uso irracional da sibutramina mais frequente. A automedicação, principalmente de medicamentos que possuem ação no SNC possui um grande perigo à saúde do indivíduo. O tratamento com sibutramina requer uma avaliação profissional calculando os riscos x benefícios da sua utilização.

Apesar de não ser aconselhado como método primário, seu uso é indicado rigorosamente para o tratamento em obesos com IMC igual ou superior a 30 mg/m², sendo orientado o acompanhamento nutricional. Devido aos inúmeros efeitos colaterais, os riscos do uso indiscriminado da sibutramina possuem diversos riscos podendo resultar em derrame e infarto. As reações mais comuns são: xerostomia, hipertensão, fadiga, constipação, taquicardia, cefaleia e insônia. Em casos mais graves pode desencadear transtornos psiquiátricos, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca e até convulsões (COSTA, 2020).

Em comparação aos análogos da GLP-1 (liraglutida e semaglutida), os riscos de interações medicamentosas são inumeráveis e seus efeitos assustadores. Uma vez que possui ação direta no SNC, não deve ser administrados os medicamentos que possuam liraglutida e semaglutida concomitantemente com medicamentos com ação no SNC, como a fluoxetina por exemplo, podendo causar dependência. Contraindicado também no uso concomitante aos inibidores da monoaminaoxidase (iMAO), podendo ser fatal em caso da ocorrência da síndrome serotoninérgica (CASSIN, 2018). Os medicamentos que possuem ação inibitória sobre o citocromo P450 3A4 (cetoconazol, finasterida e eritromicina por exemplo) também apresentam interação com a sibutramina por sofrerem metabolização no fígado por meio desta enzima, podendo elevar os níveis de sibutramina na fenda sináptica e causar episódios de surtos psicóticos, transtornos mentais e insônia. (COSTA, 2020).

Um estudo realizado por Husain M, et al. (2019) envolvendo 3183 pacientes, em que foram acompanhados por um tempo médio de 15,9 meses e destes 84,7% apresentava previamente doença renal cardiovascular ou crônica e diabetes tipo 2, com média de idade de 66 anos. Analisou-se o perfil de risco cardiovascular da semaglutida oral e foi constatado que não foi inferior ao do placebo: os principais eventos cardiovasculares adversos ocorreram em 61 dos 1591 pacientes (3,8%) no grupo semaglutida oral e 76 de 1592 (4,8%) no grupo placebo (razão de risco, 0,79; intervalo de confiança de 95%, 0,57 a 1,11; P<0.001 para não inferioridade).

Cassin (2018) destaca que há grandes riscos no surgimento de quadros de hipertensão arterial em uso da sibutramina juntamente de medicamentos anti-histamínicos que possuíam epinefrina ou pseudoefedrina. Além disso o consumo de álcool durante o tratamento com sibutramina pode causar reações psicomotoras.

Segundo Andrade (2018), a Sibutramina não é recomendada para pacientes com histórico de infarto ou AVC, doença coronariana, insuficiência cardíaca, hipertensão, diabético (tipo II) com fator de risco cardiovascular, hipertensão mal controlada e histórico de bulimia ou anorexia. Aos pacientes em uso de medicamentos iMAO, recomenda-se um intervalo mínimo de 14 dias após a interrupção do tratamento antes de iniciar com a sibutramina.

Considerando que o sucesso no tratamento da obesidade tanto com sibutramina quanto com liraglutida ou semaglutida é observado quando há perdas entre 5% e 10% do peso corporal. Pesquisas foram feitas que garantiram a eficácia das suas farmacoterapias quando não havia sucesso no tratamento não-farmacológico, avaliando que os benefícios da perda de peso seriam maiores que os riscos do uso dos fármacos.

Quando se leva em conta os riscos que ambas as classes apresentam, fica nítido a preferência atualmente indicada pelos médicos e nutricionistas o uso da Liraglutida ou Semaglutida pois apresentam menos efeitos adversos e de menor gravidade quando comparada ao anorexígeno Sibutramina. Na adesão do paciente ao tratamento, a Semaglutida possui vantagem pois a sua administração é semanal. De uso diário, a Liraglutida resulta em maior irritação do tecido epidérmico devido a frequência das injeções, o que é uma desvantagem na adesão quando comparada a Semaglutida. A Sibutramina por se tratar de uma forma farmacêutica mais comum e com custo financeiro significativamente mais barato, é uma opção mais acessível aos pacientes susceptíveis ao tratamento da obesidade.

O paciente obeso geralmente desencadeia diversas outras doenças crônicas (cardiovasculares, dislipidemias crônicas, diabetes, entre outras) que pode leva-lo ao uso de vários medicamentos na sua farmacoterapia contínua. Nesta condição é imprescindível a atuação do farmacêutico na Atenção Farmacêutica para compreensão do paciente a respeito da significância do seu tratamento, e para acompanhamento e gestão da farmacoterapia afim de reduzir e prevenir problemas relacionados a medicamentos. (PROFAR, CFF, 2015)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1993, que estendeu o conceito da Assistência Farmacêutica em basicamente uma soma de serviços e atividades que estejam relacionadas diretamente com os medicamentos, a fim de apoiar ações de saúde que destina a comunidade como principal beneficiário. A grande importância desse conjunto deve ser efetivada por meio de ações sequenciais e complementares, com o intuito de garantir que os usuários desfrutem dos serviços e recebam os insumos de qualidade para a execução da farmacoterapia.

A assistência farmacêutica é uma grande área composta principalmente, por duas subáreas distintas e complementares: uma que está relacionada a gestão do medicamento e, portanto, garantia de acesso e a outra relacionada ao uso do medicamento, que perpassa pela utilização correta deste. Inserido nesse contexto amplo de assistência farmacêutica, podemos destacar como uma das ações do farmacêutico a atenção farmacêutica, sobretudo devido ao papel que esta exerce de centralidade no paciente e o medicamento como principal insumo no auxílio a farmacoterapia, com o objetivo de promoção do seu uso racional e execução de uma terapêutica individualizada pautada na necessidade do paciente (ARAÚJO, et. al. 2008). A atenção farmacêutica é uma prática privativa do profissional farmacêutico.

O farmacêutico é o responsável principal na atenção farmacêutica. A OMS preconiza a farmácia clínica como fonte norteadora para a profissão farmacêutica, ou seja, o farmacêutico atua como fonte confiável de informação sobre os medicamentos para a equipe e os pacientes. Nesse contexto, principalmente pacientes que possuem doenças crônicas, precisam ser assistidos diretamente pelo farmacêutico, na prática da atenção farmacêutica, pois esta tem o propósito de alcançar resultados definitivos que melhorem a qualidade de vida do paciente. Essa proposta não deve ser pautada apenas a nível de informações que visem conscientizar o paciente. Em outras palavras, não somente um trabalho de orientação e auxílio psicológico, mas também prevenir problemas futuros, e se tratando de doenças crônicas, inclusive relacionado ao uso continuado dos fármacos (ANGONESE e SEVALHO, 2008).

Os obesos são uma população de pacientes que devem se beneficiar particularmente da prestação de cuidados farmacêuticos, pois correm maior risco de experimentar problemas significativos relacionados aos medicamentos, uma vez que a obesidade é uma doença multifatorial que pode estar relacionadas com outras doenças, conseqüentemente uma

terapêutica poli medicamentosa, além de ser uma doença crônica (medicamento deve ser utilizado para a maioria dos casos de modo contínuo). Esse tipo de farmacoterapia pode acarretar maior risco pro paciente, como: prescrição inadequada, descumprimento de medicamentos prescritos e reações/interações medicamentosas adversas que levam a uma diminuição da qualidade de vida do indivíduo, justificando a maior atenção do profissional farmacêutico para esses casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

Não há dúvidas de que o uso de medicamentos de qualidade está diretamente relacionado ao serviço de saúde de qualidade e a elementos para sua avaliação. O farmacêutico é o grande responsável por analisar a farmacoterapia do paciente, considerando adesão ao tratamento, hábitos de vida e rotina, e juntamente com a equipe multidisciplinar avaliar quais as metas da farmacoterapia, principalmente no contexto de pacientes obesos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Os medicamentos são capazes de causar alterações corporais, onde os benefícios e riscos associados são cuidadosamente avaliados com base nas mudanças experimentadas no corpo do indivíduo. Pacientes que sofrem com obesidade, passam pela experiência do uso diário de medicamentos, um fenômeno complexo e multifacetado que direciona o processo de tomada de decisão dos pacientes, inclusive no fato do paciente ter a autonomia de enxergar a importância da farmacoterapia, culminando na aderência (ou não) ao tratando e conseqüentemente impactando os desfechos de saúde. O profissional farmacêutico é capacitado pra indicar a melhor terapêutica medicamentosa considerando a rotina do paciente e adesão ao tratamento (NASCIMENTO e OLIVEIRA, 2021).

O uso de uma medida adequada para a qualidade de vida relacionada à saúde também é problemático em uma população muito diversificada e heterogênea, como os obesos e, portanto, aumenta a complexidade do tratamento. O farmacêutico deve considerar cada indivíduo como ser único, e traçar metas e objetivos fundamentadas na individualidade. Sendo assim, é importante destacar a cooperação multidisciplinar e o compartilhamento de informações, gerando a base para um trabalho eficiente e de qualidade, juntamente com tecnologias sólidas que garantem um uso seguro de medicamentos e o auxílio multidisciplinar é capaz de treinar a equipe pra identificar todas as necessidades do paciente, que devem ser atendidas pelo tratamento (SANTOLAYA-PERRIN, ROSARIO et al. 2020).

Por outro lado, vale ressaltar a existência de grandes desafios no modelo de atenção farmacêutica, pois este está relacionado com o modelo curativo, com a farmácia voltada para atender as demandas da consulta médica e pronto atendimento. No auxílio ao paciente que necessita de tratamento farmacoterapêutico continuado, esse tipo de modelo causa um impacto grande na economia e na qualidade de vida do paciente, uma vez que é necessário primeiro que se adquira a doença para depois procurar o auxílio ao tratamento. Atualmente, o modelo preventivo vem ganhando destaque como alternativa para fomentar a saúde e racionalizar o uso do fármaco, mesmo considerando o medicamento como principal componente da farmacoterapia. O modelo preventivo visa a orientação ao paciente antes que a doença se instale, o que geraria conseqüentemente menos impacto na economia e qualidade de vida do paciente (POSSAMAI e DACOREGGIO, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos agentes farmacológicos foram desenvolvidos para auxiliar na perda de peso, dentre eles destacam-se: liraglutida, simaglutida e sibutramina. Ao analisar-se a eficácia e segurança no tratamento com sibutramina, liraglutida e simaglutida, consideramos que é mais seguro o tratamento com um análogo do GLP-1 do que com a sibutramina, sendo necessário mais estudos para maiores comprovações. Portanto, devido ao seu alto custo, a sua adesão pode ser comprometida, devendo-se avaliar individualmente as condições de cada paciente (social, econômica e física por exemplo), e adaptar a sua terapia de acordo com sua realidade. Após uma revisão dos efeitos adversos relacionados a estes fármacos, faz-se essencial a importância do profissional farmacêutico na atenção farmacêutica no tratamento para obesidade.

REFERÊNCIAS

1. PICHÉ ME, THERNOF A, DESPRÉS JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases, Jul 2017;
2. SWAROWSKY I, et. al 2012. Obesidade e fatores associados em adultos. Cinergis – Vol 13, n1;
3. FADEL M, VILELA B. Atenção farmacêutica em pacientes obesos, como foco na orientação correta ao uso dos anorexígenos. Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT. n. 2. Nov 2020;

4. NACCARATO M, LAGO E. Uso dos anorexígenos anfepramona e sibutramina: benefício ou risco à saúde?. *Revista Saúde* v.8, 2014;
5. KNUDSEN L, LAU J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Frontiers in endocrinology* vol. 10 155. 12 Abr 2019;
6. VERMA S, et al. Efeitos dos agonistas do receptor do peptídeo-1 do tipo glucagon, liraglutida e semaglutida, nos resultados cardiovasculares e renais em todas as categorias de índice de massa corporal em diabetes tipo 2. *Diabetes Obes Metab*, Ago 2020;
7. IORGA R, et al. “Metabolic and cardiovascular benefits of GLP-1 agonists, besides the hypoglycemic effect (Review).” *Experimental and therapeutic medicine* vol. 20,3, Ago, 2020;
8. CHACRA A. Efeito fisiológico das incretinas. *John Hopkins Advanced Studies in Medicine*, vol. 6 (7B), Jul 2006;
9. SILVA, MG da.; ROSA, TP.; MORAIS, Y. de J. . Perigos do consumo de sibutramina como inibidor de apetite. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento* , [S. l.] , v. 10, n. 13, pág. e156101320802, 2021;
10. GOMES H, TREVISAN M. O uso da ozempic (semaglutida) como medicamento off label no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021;
11. Liu Q, Cai BY, Zhu LX, Xin X, Wang X, An ZM, Li S, Hu YY, Feng Q. Liraglutide modula microbioma intestinal e atenua fígado gorduroso não alcoólica em camundongos db/db. *Life Sci.* 2020 Nov 15;261:118457. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118457. Epub 2020 Set 19. 32961235.
12. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigadores. Um ensaio controlado por placebo de semaglutida subcutânea em Esteatohepatite Não Alcoólica. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub 2020 Nov 13. 33185364.
13. NASCIMENTO JC, et al. A atuação do farmacêutico no uso da semaglutida (Ozempic): uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.7, n.11, Nov 2021;
14. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185157.
15. CASSIN J.C.D. Uso indiscriminado da sibutramina como anorexígeno. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade de Cuiabá. Jun 2018;
16. VIANNA A.R.C.B. Ativação da via central anorexígena pela Liraglutida (análogo do GLP-1) em modelo de obesidade induzida por dieta. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Fev 2014;
17. Ard, J., Fitch, A., Fruh, S. *et al.* Perda e manutenção de peso relacionadas ao mecanismo de ação dos agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon. *Adv Ther* 38, 2821-2839 (2021)
18. BISCAINO L.C. Neurotransmissores. 2016: MoEduCitec. Outubro, 2016;

19. COSTA J.C. O uso da sibutramina no tratamento da obesidade: uma revisão literária. Faculdade Maria Milza, bacharelado em farmácia. Governador Mangabeira – Bahia, 2020;
20. CASSIN, J.C.D. Uso indiscriminado da sibutramina como anorexígeno. 2018. Universidade de Cuiabá. Cuiabá, 2018.
21. DAVIES M.J. et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA Network*. Ago 2015.