



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Tratamento Farmacológico da Obesidade:
medicamentos atualmente utilizados e novos compostos
em desenvolvimento clínico**

Armindo Dias Martins

Relatório para obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Manuel Augusto Passos Morgado
Co-orientador: Mestre Sandra Cristina Passos Morgado

Covilhã, junho de 2013

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Morgado, pela sua disponibilidade e incansável ajuda e também pela oportunidade que me proporcionou.

Uma palavra de agradecimento também à minha co-orientadora, Mestre Sandra Morgado, pelas sugestões e comentários muito úteis ao longo do trabalho desenvolvido e pela cuidadosa revisão do artigo, dos *abstracts* e dos posters submetidos a congressos e da presente tese.

À minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio incondicional que me deram durante esta caminhada.

Ao meu amigo Luís Cabral, por todo o apoio que me deu ao longo destes anos.

Ao Bruno Coimbra e ao Ivo Afonso, pelo apoio a nível de *design* na elaboração das Figuras 8 e 10, respetivamente.

Ao Samuel Alves, pelo apoio informático prestado.

A toda a equipa de trabalhadores da Farmácia Reis, que me acolheu e integrou durante os quase cinco meses de estágio, mostrando-se sempre disponível em me ajudar e transmitir os seus conhecimentos.

Resumo

A presente dissertação encontra-se dividida em dois capítulos distintos: Investigação e Estágio em Farmácia Comunitária. O primeiro capítulo consiste numa investigação no âmbito do tratamento farmacológico da obesidade, que conduziu à elaboração de um artigo de revisão, aceite para publicação no livro “Obesity Epidemic”, da editora iConceptPress, com a referência A. Martins, S. Rolo, M. Castelo-Branco & M. Morgado. “Pharmacological treatment of obesity: a review of currently used drugs and new compounds in clinical development”. *Obesity Epidemic*. iConcept Press. ISBN: 978-1477554-96-8. A obesidade é uma doença crónica que requer tratamento. Uma vez que as medidas de estilo de vida raramente resultam numa perda de peso a longo prazo, a farmacoterapia é um importante adjuvante às medidas de estilo de vida para melhorar quer a indução quer a manutenção da perda de peso. Devido ao número limitado de opções para o tratamento farmacológico da obesidade atualmente disponíveis no mercado, é urgente desenvolver novos compostos que sejam seguros. Esta investigação tem por objetivo rever os medicamentos aprovados pela European Medicines Agency (EMA) e pela US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da obesidade, focando-se essencialmente nos seus benefícios e riscos, bem como nos novos fármacos que se encontram em ensaios clínicos. Foi realizada uma revisão da literatura científica, através de uma pesquisa de artigos publicados desde janeiro de 2010 até janeiro de 2013 na PubMed, usando os termos “pharmacological treatment of obesity”, “pharmacotherapy for obesity”, “anti-obesity drugs” e “drugs for weight loss”. O orlistato (Xenical[®]) é atualmente o único tratamento farmacológico a longo prazo da obesidade disponível no mercado europeu, dado que o rimonabant e a sibutramina foram retirados em 2008 e 2010, respetivamente, devido a sérios efeitos adversos psiquiátricos e cardiovasculares. A lorcaserina (Belviq[®]) e a associação de fentermina com topiramato (Qsymia[™]) foram recentemente aprovados pela FDA. O orlistato suprime o apetite através da inibição da lipase gastrointestinal, sendo os seus efeitos adversos maioritariamente gastrointestinais. A lorcaserina ativa os recetores 5-HT_{2C}, a fentermina é um fármaco libertador de noradrenalina e o topiramato é um agente anticonvulsivante com propriedades de perda de peso. Dos fármacos que se encontram em ensaios clínicos de Fase 3, os mais promissores parecem ser o Contrave[®], uma associação de naltrexona e bupropiom que atua nos neurónios pro-ópio melanocortina (POMC) hipotalâmicos, a tesofensina, um inibidor da recaptção de monoaminas, e os agonistas do *glucagon-like peptide* (GLP)-1 (e.g., liraglutido, exenatido), que exercem um efeito anorexigénico e podem ser úteis para doentes obesos com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). A intervenção do farmacêutico é de crucial importância na promoção de estilos de vida saudáveis e de uma farmacoterapia adequada, através do fornecimento de informação relativa aos possíveis efeitos adversos, às interações farmacológicas e à importância da adesão à medicação.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

No segundo capítulo são descritas as competências adquiridas durante o estágio em farmácia comunitária, sendo também feita uma reflexão acerca do meu desempenho no mesmo. O estágio foi realizado na Farmácia Reis, Castelo Branco, e teve como objetivo aplicar e aprofundar os conhecimentos adquiridos durante a formação académica ao contexto real da atividade farmacêutica, tendo proporcionado um contato com o mesmo.

Palavras-chave

Obesidade, perda de peso, tratamento farmacológico, EMA, FDA, ensaios clínicos.

Abstract

This thesis is divided in two distinct chapters. The first chapter describes the investigation carried out concerning the pharmacological treatment of obesity, which conducted to the elaboration of a review article, accepted to publication in the book entitled “Obesity Epidemic”, published by iConceptPress, with the reference A. Martins, S. Rolo, M. Castelo-Branco & M. Morgado. “Pharmacological treatment of obesity: a review of currently used drugs and new compounds in clinical development”. *Obesity Epidemic*. iConcept Press. ISBN: 978-1477554-96-8. Obesity is a chronic disease which requires treatment. As lifestyle interventions alone hardly ever result in long-term weight loss, pharmacotherapy is an important adjunct to lifestyle measures to improve the induction and maintenance of weight loss. Owing to the limited options currently available for the pharmacological treatment of obesity, it is imperative to develop new safe compounds. This study aims to review the current medications approved by European Medicines Agency (EMA) and US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of obesity, focusing essentially on their benefits and risks, as well as on the new drugs which are under clinical trials. A revision of the scientific literature was carried out, through a search on Pubmed for papers published from January 2010 to the January 2013, using the terms “pharmacological treatment of obesity”, “pharmacotherapy for obesity”, “anti-obesity drugs” and “drugs for weight loss”. Orlistat (Xenical®) is currently the only long-term pharmacotherapy for obesity available in the European market, as rimonabant and sibutramine were withdrawn in 2008 and 2010, respectively, due to serious psychiatric and cardiovascular adverse effects. Lorcaserin (Belviq®) and the association of phentermine and topiramate (Qsymia™) were recently approved by FDA. Orlistat suppresses appetite inhibiting gastrointestinal lipase, being its adverse effects mostly gastrointestinal. Lorcaserin activates 5-HT_{2C} receptors, phentermine is a norepinephrine releasing drug, and topiramate is an anticonvulsivant drug with weight loss properties. Among the drugs under Phase 3 clinical trials, the most promising ones appear to be Contrave®, an association of naltrexone and bupropion which acts on hypothalamic pro-opiomelanocortin POMC neurons, tesofensine, a monoamine reuptake inhibitor, and GLP-1 agonists (e.g., liraglutide, exenatide), which exert an anorexigenic effect and may be helpful to type 2 diabetes mellitus (T2DM) obese patients. Pharmacist intervention is of crucial importance in promoting healthy lifestyles and an adequate pharmacotherapy, providing information concerning possible adverse effects, pharmacological interactions and the importance of medication adherence.

The second chapter describes the skills acquired during training in a community pharmacy, being also made a reflection on my performance. This training took place in Farmácia Reis,

Tratamento Farmacológico da Obesidade

located in Castelo Branco, and aimed not only to put into practice the knowledge acquired during academic courses but also to provide contact with pharmaceutical activity reality.

Key Words

Obesity, weight loss, pharmacological treatment, EMA, FDA, clinical trials.

Índice

Capítulo 1 - Investigação	1
1 Introdução	1
2 Tratamento a Curto Prazo da Obesidade.....	6
2.1 Fentermina.....	6
2.2 Dietilpropiona	6
3 Tratamento a Longo Prazo da Obesidade	7
3.1 Inibidores da Lipase Intestinal.....	7
3.1.1 Orlistato.....	7
3.1.2 Cetilistato.....	9
3.2 Agonistas dos recetores serotoninérgicos 5-HT _{2C}	11
3.2.1 Lorcaserina	11
3.3 Associações de Fármacos	13
3.3.1 Fentermina/Topiramato	13
3.3.2 Naltrexona/Bupropiom	16
3.3.3 Bupropiom/Zonisamida.....	20
3.4 Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina	20
3.4.1 Sibutramina.....	20
3.5 Inibidores da Recaptação de Noradrenalina, Dopamina e Serotonina	21
3.5.1 Tesofensina	21
3.6 Agonistas Inversos dos Recetores Canabinóides Tipo 1.....	22
3.6.1 Rimonabant.....	22
3.6.2 Taranabant	24
3.6.3 CP-945,598.....	25
3.7 Hormonas Anorexigénicas Gastrointestinais.....	25
3.7.1 Agonistas dos Recetores do GLP-1.....	29
3.7.2 Fármacos Amilinomiméticos	32
3.8. Metformina	33
3.9 Outros Possíveis Tratamentos em Investigação.....	34
4 Conclusões	39

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	42
1 Introdução	42
2 Organização da Farmácia	42
2.1 Recursos Humanos	43
2.2 Instalações e Equipamentos	44
2.2.1 Espaço Exterior	44
2.2.2 Espaço Interior	44
2.3 Programa Informático utilizado	52
2.4 Legislação farmacêutica	53
2.5 Cedência de medicamentos	53
2.5.1 Acordos com o SNS e outras entidades	55
2.5.2 Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes	56
2.5.3 Dispensa de produtos ao abrigo de um protocolo	56
2.5.4 Dispensa de medicamentos genéricos	57
2.6 Revisão do processo de uso da medicação	58
2.7 Documentação das atividades profissionais	58
2.8 Automedicação	59
2.9 Cedência de medicamentos manipulados.....	60
2.10 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	60
2.10.1 Produtos de dermocosmética e higiene corporal.....	60
2.10.2 Produtos dietéticos para alimentação especial.....	61
2.10.3 Produtos dietéticos infantis.....	62
2.10.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	63
2.10.5 Medicamentos de uso veterinário	63
2.10.6 Dispositivos médicos.....	65
2.11 Educação para a Saúde	66
2.12 Prevenção da Doença	67
2.13 Seguimento Farmacoterapêutico	67
2.14 Uso racional do medicamento	68
2.15 Farmacovigilância	69

Tratamento Farmacológico da Obesidade

2.16	Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	70
2.16.1	Medição da Pressão Arterial.....	71
2.16.2	Determinação da Glicémia Capilar.....	72
2.16.3	Determinação do Colesterol Total e dos Triglicéridos.....	73
2.16.4	Medição do Peso, Altura e Determinação do IMC	74
2.16.5	Testes de Gravidez	75
2.17	Administração de Medicamentos.....	75
2.18	Contabilidade e Gestão.....	76
2.18.1	Gestão do receituário	76
2.18.2	Documentos contabilísticos	76
2.18.3	Mecanismos fiscais	77
2.19	Qualidade dos serviços farmacêuticos	78
3	Formações	78
4	Conclusão	79
	Referências Bibliográficas	80
	Anexo I - Capítulo aceite para publicação pela editora iConcept Press	86
	Anexo II - Abstract submetido para o Congresso Nacional dos Farmacêuticos	116
	Anexo III - Poster apresentado no Congresso Nacional dos Farmacêuticos 2012, subordinado ao tema “Mais intervenção na sociedade, melhor saúde” e certificado de apresentação do mesmo	117
	Anexo IV - Abstract submetido para o Congresso da European Atherosclerosis Society (EAS).....	119
	Anexo V - Poster destinado a apresentação no 81st Congresso of the <i>European Atherosclerosis Society</i> (EAS), Lyon, France, 2-5 June 2013.....	120
	Anexos VI - E-mail de aceitação, por parte da iConcept Press, do capítulo submetido ..	121
	Anexo VII - E-mail de aceitação do Abstract submetido para o congresso da <i>European Atherosclerosis Society</i> , para posterior apresentação de Poster	121
	Anexo VIII - Panfleto sobre as Benzodiazepinas elaborado durante o estágio	123
	Anexo IX - Certificados das Formações frequentadas durante o Estágio em Farmácia Comunitária	124

Lista de Figuras

Figura 1 - Estruturas do orlistato e do cetilistato	10
Figura 2 - Doentes que perderam pelo menos 5% e pelo menos 10% de peso corporal no estudo CONQUER	15
Figura 3 - Estruturas da dietilpropiona e do bupropiom	16
Figura 4 - Circuito neuronal no hipotálamo que regula o apetite e o metabolismo	17
Figura 5 - Proporção de participantes que perderam, pelo menos, 5%, 10% e 15% do peso inicial ao fim da 56 ^a semana do estudo	18
Figura 6 - Potenciais mecanismos de ação do rimonabant, um antagonista seletivo dos recetores canabinóides tipo 1 (CB1R), na melhoria do controlo da glucose e de outros fatores de risco em doentes com excesso de peso/obesidade com diabetes mellitus tipo 2	23
Figura 7 - Sequências de aminoácidos da amilina(a) e da pramlintida (b)	28
Figura 8 - Ação das hormonas orexigénicas e anorexigénicas nos estados de jejum e pós-prandial	29
Figura 9 - Tratamento farmacológico da obesidade a curto e a longo prazo	36
Figura 10 - Algoritmo para avaliação e tratamento de doentes com sobrepeso e obesidade ...	38

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação do Sobrepeso e da Obesidade, de acordo com o IMC, o perímetro abdominal e o risco de doença associado	2
Tabela 2 - Tratamento farmacológico da obesidade - medicamentos atualmente aprovados e novos compostos incluídos em ensaios clínicos	5
Tabela 3 - Resumo dos benefícios e dos riscos dos fármacos anti-obesidade atualmente aprovados e dos potenciais fármacos anti-obesidade em investigação	37
Tabela 4 - Classificação da Pressão Arterial	74
Tabela 5 - Valores de referência da glicémia capilar	75
Tabela 6 - Valores de referência do colesterol total	76
Tabela 7 - Valores de referência dos triglicéridos	76
Tabela 8 - Classificação do sobrepeso e da obesidade, de acordo com o IMC	77

Lista de Acrónimos e Siglas

- 5-HT - Serotonina
- 5-HT_{2c} - Recetores serotoninérgicos 2C
- α-MSH - Hormona estimulante dos α-melanócitos
- AgRP - Agouti-related Protein
- AIM - Autorização de Introdução no Mercado
- AMPA - Ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
- ANF - Associação Nacional de Farmácias
- ATC - Anatomical Therapeutic Chemical Code
- AUDITOR - Atherosclerosis Underlying Development assessed by Intima-media Thickness in patients On Rimonabant
- AVC - Acidente Vascular Cerebral
- β-HCG - Gonadotrofina Coriônica-Beta Humana
- bid - Duas vezes por dia
- bpm - Batimentos por minuto
- BLOOM - Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management
- BMOD - Behaviour Modification (modificação do comportamento)
- BNP - Brain Natriuretic Peptide (Péptido natriurético cerebral)
- BOLD - Blood Oxygen Levels Dependent (dependente dos níveis sanguíneos de oxigénio)
- BPF - Boas Práticas Farmacêuticas
- CB1R -Cannabinoid 1 Receptors (Recetores canabinóides 1)
- CEDIME - Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias
- CIM - Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos
- CIMT - Carotid Intima-Media Thickness (Espessamento das túnica íntima e média carotídeas)
- CNP - Código Nacional de Produto
- CNPEM - Código que corresponde à mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem similares ao prescrito
- CNS - Central Nervous System
- CoA - Coenzima A
- COR-I - Contrave Obesity Research-I
- CRP - C-Reactive Protein (Proteína C-reativa)
- DA - Dopamina
- DCI - Denominação Comum Internacional
- DGV - Direção Geral de Veterinária
- DL - Decreto-Lei
- DMT2 - Diabetes Mellitus Tipo 2
- DPI - Dry Powder Inhaler (Inalador de pó seco)
- DPP-4 - Dipeptidil Peptidase-4

Tratamento Farmacológico da Obesidade

EMA - European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos)

EUA - Estados Unidos da América

F - Sexo Feminino

FDA - United States Food and Drug Administration

GABA - Ácido γ -aminobutírico

GI - Gastrointestinal

GIP - Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (Péptido insulíntrópico dependente da glucose)

GLP-1 - Glucagon-like Petide 1 (Péptido semelhante ao glucagon 1)

GLP-1 RAs - Agonistas dos Recetores do Péptido Semelhante ao Glucagon

GH - Growth Hormone (Hormona do Crescimento)

hs-CRP - Proteína C-Reativa de elevada sensibilidade

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão)

HDL - High Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade)

Hx - Historial

id - Uma vez por dia

IDF - International Diabetes Federation (Federação Internacional de Diabetes)

IGF-1 - Insulin-like Growth Factor-1 (Fator de crescimento semelhante à Insulina 1)

IMC - Índice de Massa Corporal

INFARMED - Instituto da Farmácia e do Medicamento

IRC - Imposto de Rendimento de pessoas Coletivas

IRS - Imposto de Rendimento de pessoas Singulares

IVA - Imposto sobre o Valor Acrescentado

LCKD - Low-Carbohydrate Ketogenic Diet (Dieta cetogénica com baixo teor de carboidratos)

LDL - Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)

M - Sexo Masculino

MADRP - Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas

MC4R - Recetor 4 da Melanocortina

MUV - Medicamentos de Uso Veterinário

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MRI - Magnetic Resonance Imaging (Ressonância Magnética Imagiológica)

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

NA - Noradrenalina

NPY - Neuropeptídeo Y

O + LFD - Orlistat + Low Fat Diet (Orlistato + Dieta com baixo teor lipídico)

OF - Ordem dos Farmacêuticos

OMS - Organização Mundial de Saúde

OTC - Over the Counter

OXM - Oxintomodulina

PA - Pressão Arterial

Tratamento Farmacológico da Obesidade

PAI-1 - Plasminogen Activator Inhibitor-1 (Inibidor do ativador do plasminogénio 1)

PHEN/TPM CR - Formulação de libertação controlada de fentermina e topiramato

PIC - Preço Inserido na Caixa

POMC - Pro-ópiomelamanocortina

PVP - Preço de Venda ao Público

PRCP - Prolilcarboxipeptidase

PRM - Problemas Relacionados com a Medicação

PSA - Prostate Specific Antigen (Antigénio Específico da Próstata)

PUV - Produto de Uso Veterinário

PYY - Péptido tirosina-tirosina

QR - Quociente Respiratório

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RE - Receita Especial

REMS - Risk Evaluation and Mitigation Strategy (Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos)

RNM - Resultados Negativos Associados à Medicação

SCOUT - Sibutramine Cardiovascular Outcomes

SIGREM - Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

SNC - Sistema Nervoso Central

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SR - Slow Release (Libertação Prolongada)

T2DM - Type 2 Diabetes Mellitus

TG - Triglicéridos

UE - União Europeia

WHO - World Health Organization

Capítulo 1 - Investigação

1 Introdução

A obesidade é uma epidemia global, que está a aumentar não só nas culturas ocidentais, mas também em países como o México, o Brasil, a China e nalgumas partes de África, devido à crescente urbanização (Abubakari *et al.*, 2009; Cecchini *et al.*, 2010) e, conseqüentemente, aos estilos de vida sedentários e ao consumo de calorias em excesso associados. De acordo com as estatísticas mais recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 1000 milhões de pessoas no mundo têm obesidade ou excesso de peso, o que contribui para até 7% dos custos de cuidados de saúde na maioria dos países desenvolvidos (WHO 2012). Estima-se que a obesidade afete 10-30% da população adulta nos países da União Europeia (UE) e 46,3% nos Estados Unidos da América (EUA) (WHO 2011). Esta doença crónica aumenta a morbilidade e a mortalidade, principalmente devido às comorbilidades associadas, tais como a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), doenças cardiovasculares, aterosclerose prematura, síndrome metabólica, doenças hepáticas e cancro (Despres & Lemieux 2006; Flegal *et al.*, 2007; Pi-Sunyer 2009; Flegal *et al.*, 2010; Nguyen & Lau 2012). Cerca de 90% dos casos de DMT2 resultam de peso corporal excessivo, facto pelo qual as sociedades profissionais recomendam a perda de peso como passo-chave inicial no tratamento de doentes com DMT2 obesos ou com excesso de peso (American Diabetes Association 2012). Além disso, verifica-se um aumento de cinco a seis vezes de casos de hipertensão em indivíduos obesos, comparando com o número de casos nos indivíduos com peso normal (Stamler *et al.*, 1978; Haslam & James 2005).

O termo “síndrome metabólica” refere-se à combinação de vários fatores que contribuem para a obesidade central - hipertensão, baixos níveis de colesterol HDL, aumento dos triglicéridos e da glicémia -, aumentando o risco de DMT2 e de doença cardiovascular. De acordo com a definição da International Diabetes Federation (IDF), a síndrome metabólica implica a existência de obesidade central (*i.e.*, perímetro abdominal ≥ 94 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres¹) e de quaisquer dois dos seguintes componentes: triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dL), baixos níveis de colesterol HDL (< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres), hipertensão arterial (pressão arterial sistólica > 130 mmHg e pressão arterial diastólica > 85 mmHg), aumento da glicémia em jejum (≥ 100 mg/dL) ou DMT2 previamente diagnosticada (ESC 2007).

¹ As guidelines do National Cholesterol Educational Program (NCEP) - Adult Treatment Program (ATP III) consideram obesidade central se o perímetro abdominal é maior que 102 cm nos homens e maior que 88 cm nas mulheres.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

A relação entre a obesidade e algumas das comorbilidades associadas parece ser mediada por fatores de risco caracterizados pela síndrome metabólica, que está intimamente relacionada com a obesidade abdominal (Lemieux *et al.*, 2000; Laaksonen *et al.*, 2002; Lakka *et al.*, 2002). A perda de peso alcançada com alterações nos hábitos alimentares, na dieta e na atividade física são os aspetos-chave no tratamento da síndrome metabólica. Contudo, os métodos de controlo de peso produzem com frequência sucesso a curto prazo, enquanto que a redução do peso a longo prazo é dificilmente alcançada (Ayyad & Andersen 2000; Wadden *et al.*, 2004). Consequentemente, a terapêutica farmacológica foi proposta como um adjuvante à dieta e às mudanças no estilo de vida, de forma a melhorar a manutenção da perda de peso (Cannon & Kumar 2009). A terapêutica farmacológica é considerada para indivíduos com um índice de massa corporal (IMC)² superior a 30 kg/m² ou situado entre 25 e 30 kg/m² na presença de fatores de risco ou doenças concomitantes relacionadas com a obesidade (Khan *et al.*, 2012).

Tabela 1: Classificação do Sobrepeso e da Obesidade, de acordo com o IMC, o perímetro abdominal e o risco de doença associado. (Adaptado de “Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization Consultation of Obesity.” WHO, Genève, junho de 1997, consultado em (NHLBI Obesity Education Initiative 2000))

	IMC (kg/m ²)	Classe de Obesidade	Risco de Doença (relativamente ao peso normal e ao perímetro abdominal)*	
			Homens ≤ 102 cm Mulheres ≤ 88 cm	Homens > 102 cm Mulheres > 88 cm
Baixo Peso	< 18,5			
Normal [#]	18,5 - 24,9			
Peso excessivo	25,0 - 29,9		Aumentado	Elevado
Obesidade	30,0 - 34,9	I	Elevado	Muito Elevado
	35,0 - 39,9	II	Muito Elevado	Muito Elevado
Obesidade mórbida	≥ 40	III	Extremamente Elevado	Extremamente Elevado

*Risco de diabetes tipo 2, hipertensão e doenças cardiovasculares

[#]O perímetro abdominal aumentado pode ser um marcador de risco aumentado mesmo em pessoas com peso normal.

A melhoria da dieta (*i.e.*, redução do aporte calórico) e o aumento de atividade física podem tratar a obesidade. No entanto, a adesão a modificações do estilo de vida pode constituir um desafio por várias razões, tais como a ausência de vontade de mudar por parte do doente, restrições físicas que limitam a atividade e a necessidade de uma equipa de cuidados de saúde multidisciplinar para um tratamento efetivo. Nos casos severos de

² Medida dada pelo quociente Peso (kg) /Altura (m)².

Tratamento Farmacológico da Obesidade

obesidade, na presença de comorbilidades possivelmente evidentes, são de considerar o tratamento farmacológico ou a cirurgia bariátrica, juntamente com modificações no estilo de vida (Colquitt *et al.*, 2009).

No que se refere ao tratamento farmacológico da obesidade, apenas quatro fármacos foram registados entre 1996 e 2011: dexfenfluramina (Redux[®]), sibutramina (Meridia[®], Reductil[®]), orlistato (Xenical[®]) e rimonabant (Acomplia[®]). A fentermina (Adipex-P[®]) e a dietilpropiona (Tenuate[®]) foram aprovadas pela United States Food and Drug Administration (FDA) em 1959 para o tratamento a curto prazo. Mais recentemente, a lorcaserina (Belviq[®]) e uma formulação de libertação prolongada de fentermina e topiramato (Qsymia[™]) foram aprovados pela FDA (em junho e julho de 2012, respetivamente). A dexfenfluramina, a sibutramina e o rimonabant já foram retirados do mercado devido aos seus perfis de efeitos adversos inaceitáveis.

A dexfenfluramina (Redux[®]) foi aprovada pela FDA em 1996 (FDA 2011). No entanto, a FDA anunciou a retirada tanto da fenfluramina como da dexfenfluramina em setembro de 1997, com base na evidência de efeitos adversos significativos associados. Além disso, a FDA sugeriu que a fenfluramina era a causa provável de problemas valvulares cardíacos e de hipertensão arterial pulmonar da combinação fenfluramina/fentermina, um tratamento anti-obesidade que usava dois anoréticos e que era conhecido por “fen-phen”. Foram também relatados casos de problemas valvulares cardíacos em doentes que tomavam apenas fenfluramina ou dexfenfluramina (FDA 1997). O benfluorex era um agente anorexigénico e hipolipemiante estruturalmente relacionado com a fenfluramina e usado em indivíduos com excesso de peso e DMT2, em combinação com uma dieta adequada. Em 2010, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) considerou que os benefícios do benfluorex já não superavam os riscos, nomeadamente o risco de doença das válvulas cardíacas, e que todos os medicamentos contendo benfluorex deveriam ser retirados do mercado europeu (EMA 2010b).

Em junho de 2007, a FDA votou unanimemente contra a aprovação do rimonabant (Zimulti[®] nos EUA) devido ao risco aumentado de efeitos adversos neurológicos e psiquiátricos, nomeadamente convulsões, depressão, ansiedade, insónia, agressividade e ideação suicida, nunca tendo aprovado o seu uso (FDA 2007a). O rimonabant (Acomplia[®] na Europa) recebeu autorização de comercialização por parte da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em junho de 2006 (EMA 2007). Contudo, em outubro de 2008, a EMA recomendou a suspensão do marketing e das vendas deste fármaco anti-obesidade, por motivos de segurança (FDA 2008).

A sibutramina foi o fármaco anti-obesidade retirado mais recentemente do mercado farmacêutico, tendo as recomendações da FDA e da EMA, (EMA 2010a; FDA 2010b), de agosto de 2010, sido baseadas no estudo Sibutramine Cardiovascular OUTcome (SCOUT trial), que demonstrou um aumento de 16% no risco de eventos cardiovasculares *major* (enfarte não fatal

Tratamento Farmacológico da Obesidade

do miocárdio, acidente vascular cerebral não fatal, ressuscitação após paragem cardíaca e morte cardiovascular) (James 2005; James *et al.*, 2010).

Ao contrário da fentermina e da dietilpropiona, o fenproporex, outro anorético com base anfetaminérgica, nunca foi aprovado pela FDA, devido à falta de eficácia e a sérios efeitos adversos. Apesar disso, este medicamento dietético continua a ser importado do Brasil, produzindo consequências tanto a nível da saúde como a nível económico nos habitantes dos EUA (Cohen 2009).

Ao contrário do orlistato, um inibidor da lipase gástrica e pancreática, que inibe a absorção de lípidos a nível intestinal, todos os outros medicamentos mencionados atuam no SNC de modo a suprimir o apetite, reduzindo a ingestão de alimentos e/ou estimulando o dispêndio de energia, levando à consequente redução do peso corporal. O orlistato é o primeiro medicamento sujeito a receita médica (MSRM) para o tratamento da obesidade que não atua como supressor do apetite, mas tornando a lipase incapaz de degradar os triglicéridos em ácidos gordos e monoglicéridos. Melhora também os fatores de risco cardiovascular, incluindo os níveis de triglicéridos plasmáticos (Didangelos *et al.*, 2004; Kiortsis *et al.*, 2005; Tzotzas *et al.*, 2007).

Atualmente, há vários fármacos que se encontram em ensaios clínicos, tendo em vista o tratamento farmacológico da obesidade. Um medicamento anti-obesidade que já se encontra numa fase avançada de ensaios clínicos é o Contrave[®], uma formulação de libertação prolongada de bupropiom e naltrexona, que demonstrou diminuir significativamente o peso corporal num ensaio de Fase 3 (Greenway *et al.*, 2010). A FDA exigiu um ensaio clínico adicional para que o medicamento possa ser aprovado, em consequência do preocupante perfil de segurança cardiovascular do mesmo (FDA 2010a). A Tabela 2 sumaria os medicamentos anti-obesidade que se encontram atualmente disponíveis para a prática clínica, bem como os candidatos a medicamentos promissores e a fase de ensaios clínicos correspondente em que cada um deles está presentemente incluído.

A presente dissertação aborda todos os medicamentos aprovados pela FDA e pela EMA para o tratamento da obesidade, focando-se essencialmente nos seus benefícios e riscos. Além disso, refere os agentes anti-obesidade que foram recentemente retirados do mercado, bem como os candidatos a medicamentos que se encontram atualmente em ensaios clínicos.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Tabela 2: Tratamento farmacológico da obesidade - medicamentos atualmente aprovados e novos compostos incluídos em ensaios clínicos. Abreviaturas: **5-HT** - serotonina; **5-HT_{2C}** - receptores 2C da serotonina; **CB1R** - receptores canabinóides 1; **DA** - dopamina; **DMT2** - diabetes mellitus tipo 2; **EMA** - Agência Europeia de Medicamentos; **EUA** - Estados Unidos da América; **FDA** - United States Food and Drug Administration; **GLP-1** - glucagon-like peptide 1; **NA** - noradrenalina; **NPY** - neuropeptídeo Y; **POMC** - pro-ópiomelanocortina; **PYY** - péptido tirosina-tirosina; **SNC** - sistema nervoso central.

Fármaco	Mecanismo de ação	Estado atual
<i>Inibidores da absorção de nutrientes</i>		
Orlistato (Xenical [®])	Diminui a absorção de lípidos	Aprovado pela FDA em 1999
Cetilistato	Diminui a absorção de lípidos	Ensaio clínico de Fase 3
Pramlintida	Agente anti-hiperglicémico; análogo sintético da amilina humana	Comercializado para a DMT2; Fase 3 para a obesidade
Pramlintida + Metreleptina (análogo da leptina)	Sinergismo entre os dois fármacos	Ensaio clínico de Fase 2
Metformina	Agente anti-hiperglicémico	Comercializado para a DMT2; Fase 3 para a obesidade
Liraglutido (Victoza [®])	Agonista GLP-1; aumenta a secreção de insulina após as refeições	Ensaio clínico de Fase 3; Aprovado para o tratamento da DMT2 (Victoza [®])
Exenatido (Byetta [®])	Agonista GLP-1; aumenta a secreção de insulina após as refeições	Ensaio clínico de Fase 3; Aprovado para o tratamento da DMT2 (Byetta [®])
Oxintomodulina	Agonista GLP-1	Ensaio clínico de Fase 1
<i>Supressores do apetite/Fármacos que atuam no SNC</i>		
Lorcaserin (Belviq [®])	Agonista dos receptores 5-HT _{2C}	Aprovado pela FDA em junho de 2012
Fentermina-topiramato (Qsymia [™])	Análogo anfetamínico + Anticonvulsivante	Aprovado pela FDA em julho de 2012
Fentermina (Adipex-P [®])	Estimula a liberação de DA e NA centrais	Aprovado pela FDA para uso a curto prazo; retirado pela EMA
Dietilpropiona (Tenuate [®])	Estimula a liberação de DA e NA centrais	Aprovado pela FDA para uso a curto prazo; retirado pela EMA
Tesofensina	Inibe a recaptação de DA, 5-HT e NA	Ensaio clínico de Fase 3
Naltrexona-bupropiom (Contrave [®])	Antagonista μ-opiídeo + Estimulante dos neurónios POMC	Ensaio clínico de Fase 3
Bupropiom-zonisamida (Empatic [™])	Aumenta as monoaminas (e.g., DA) e a atividade dos neurónios POMC	Ensaio clínico de Fase 3

PYY	Hormona anorexigénica; atua no recetor do NPY	Ensaio clínico de Fase 3
-----	-----------------------------------------------	--------------------------

2 Tratamento a Curto Prazo da Obesidade

2.1 Fentermina

O cloridrato de fentermina (Adipex-P®) é um fármaco anorético simpatomimético, pertencente à classe das feniletilaminas, com atividade farmacológica semelhante à anfetamina. Pensa-se que atua no hipotálamo, estimulando as glândulas adrenais a libertar noradrenalina, reduzindo assim o apetite (Ioannides-Demos *et al.*, 2011). Contudo, ainda não está estabelecido que a principal ação dos anoréticos anfetaminérgicos no tratamento da obesidade seja a supressão do apetite, uma vez que podem estar envolvidas outras ações no SNC ou efeitos metabólicos. A fentermina está aprovada pela FDA desde 1959 como adjuvante no tratamento a curto prazo (≤ 12 semanas) em monoterapia (15-37,5 mg/dia), num regime de redução de peso baseado em exercício, modificações comportamentais e restrição calórica, no tratamento da obesidade exógena em indivíduos com um IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² na presença de outros fatores de risco (e.g., hipertensão, diabetes, dislipidémia) (Maher 2000). Em 2005, a fentermina era ainda o fármaco anti-obesidade mais prescrito nos EUA (Melnikova & Wages 2006). Contudo, foi retirada definitivamente do mercado da União Europeia (UE) em maio de 2001, após uma recomendação da EMA resultante de um *ratio* benefício-risco desfavorável (MHRA 2001). Uma vez que a fentermina exhibe propriedades simpatomiméticas, alguns efeitos adversos registados foram insónia, tremor, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, cefaleia, palpitações e obstipação (Kang & Park 2012).

2.2 Dietilpropiona

O cloridrato de dietilpropiona (Tenuate®), também conhecido como anfepramona, é um outro análogo das anfetaminas que foi também aprovado pela FDA em 1959 como adjuvante no tratamento a curto prazo (≤ 12 semanas) da obesidade exógena, em monoterapia apenas (um comprimido de 25 mg três vezes por dia ou um comprimido de libertação controlada de 75 mg uma vez por dia), num regime de redução do peso baseado em restrição calórica em indivíduos com um IMC ≥ 30 kg/m² (FDA 2003; FDA 2011). A dietilpropiona, como análogo anfetaminérgico, estimula os neurónios a libertar ou a manter níveis elevados de

Tratamento Farmacológico da Obesidade

catecolaminas, nomeadamente dopamina e noradrenalina. Níveis elevados destas catecolaminas tendem a suprimir os sinais de fome e o apetite. Através da elevação dos níveis de catecolaminas, a dietilpropiona pode também afetar indiretamente os níveis cerebrais de leptina. Sabe-se que a dietilpropiona pode aumentar os níveis de leptina, que transmitem um sinal de saciedade. Sabe-se também que os níveis aumentados de catecolaminas são, em parte, responsáveis por travar a ação do neuropeptídeo Y. Este péptido inicia o ato de comer, diminui o dispêndio de energia e aumenta o armazenamento de gordura (Arias *et al.*, 2009). Os efeitos adversos mais comuns da dietilpropiona são boca seca e insónias (Cercato *et al.*, 2009). Em 2001, a EMA recomendou também a sua retirada do mercado da UE, pelas mesmas razões da fentermina (MHRA 2001).

3 Tratamento a Longo Prazo da Obesidade

3.1 Inibidores da Lipase Intestinal

3.1.1 Orlistato

O orlistato (Xenical[®]) foi até recentemente o único tratamento farmacológico destinado à perda de peso disponível no mercado internacional. O Xenical[®] (orlistato 120 mg) foi aprovado como MSRM pela FDA em 1999 para o tratamento da obesidade e redução do risco de readquirir peso após a sua perda. Em 2007, o Alli[®] (orlistato 60 mg) foi aprovado como medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) para perda de peso em adultos (≥ 18 anos) com excesso de peso, juntamente com uma dieta com baixo teor calórico e lipídico (FDA 2010c). Já se encontra comercializado, em Portugal, o genérico tanto do Alli[®] como do Xenical[®]. O orlistato bloqueia de um modo reversível a atividade da lipase gastrointestinal e, conseqüentemente, a absorção de cerca de 25% da gordura ingerida, produzindo uma perda de aproximadamente 5% do peso corporal num período de 16 semanas e melhorando a resistência à insulina e o perfil lipídico (Anderson 2007). A perda de peso obtida com o orlistato é de aproximadamente 3% (com subtração do placebo), mas está de acordo com o padrão de perda de peso categórica definido pela FDA³ (FDA 2007b). O orlistato está indicado para indivíduos obesos com 18 ou mais anos de idade, com um IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² na presença de outros fatores de risco. A segurança e a eficácia do Xenical[®] foram avaliadas em adolescentes obesos com idade compreendida entre 12 e 16 anos. Concluiu-se que o uso de Xenical[®] neste grupo etário é apoiado pela evidência de estudos adequados e bem controlados realizados em adultos, de um estudo de eficácia e segurança realizado durante 54 semanas e de um estudo do balanço mineral em adolescentes obesos com idades entre 12 e 16 anos, ao longo de 21 dias. Contudo, ao contrário da FDA, a EMA não aprovou o uso de

³ A perda de peso categórica significa que 35% da população tratada mantém uma perda de peso de 5%.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

orlistato em doentes com idade inferior a 18 anos. No que diz respeito aos doentes pediátricos, com idade inferior a 12 anos, a segurança e a efetividade não foram ainda estabelecidas e o seu uso nesta população continua a aguardar aprovação (FDA 2012g). A Royal Pharmaceutical Society recomenda que o IMC dos indivíduos que desejam adquirir o orlistato seja sempre calculado e também que os doentes sejam aconselhados a tomar um suplemento adicional multivitamínico, de forma a compensar a perda de vitaminas lipossolúveis (Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2009). Dado que se trata de um inibidor das lipases, o orlistato produz vários efeitos adversos, maioritariamente gastrointestinais, acerca dos quais os doentes devem estar informados.

Quando combinado com uma dieta de restrição calórica, o orlistato mostrou ser mais efetivo que a dieta por si só (Yanovski & Yanovski 2002). Contudo, um outro estudo, desenvolvido com o objetivo de comparar uma dieta cetogénica com baixo teor de carboidratos (LCKD) com a terapia de orlistato combinada com uma dieta com baixo teor lipídico e calórico (O+LFD) durante 48 semanas, demonstrou uma perda de peso média estatisticamente significativa, ainda que semelhante nos dois grupos (*i.e.*, -9,5% vs -8,5%) (Yancy *et al.*, 2010). Esta intervenção produziu também efeitos benéficos na maioria dos parâmetros de risco de doença cardiovascular, tais como o perímetro abdominal (que diminuiu também), o perfil lipídico plasmático em jejum e a proteína C-reativa. A perda de peso foi significativamente maior nos participantes que frequentaram sessões de grupo com regularidade, o que pode indicar a utilidade destas sessões na motivação dos doentes. Devem, portanto, ser realizados esforços no sentido de incorporar programas intensivos de perda de peso semelhantes na prática médica (Yancy *et al.* 2010).

Foi conduzido um outro estudo com o objetivo de comparar os efeitos do tratamento com orlistato e L-carnitina e do tratamento com orlistato apenas, ambos durante um período de 1 ano, sobre o peso corporal, o controlo glicémico e lipídico e a resistência à insulina em doentes com DM2 não controlada (Derosa *et al.*, 2010). A carnitina é sintetizada principalmente no fígado e nos rins. Desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, atuando como cofator obrigatório para a β -oxidação de ácidos gordos, uma vez que facilita o transporte dos ácidos gordos de cadeia longa através da membrana mitocondrial interna, na forma de ésteres acilcarnitina. A sua ausência dificulta a capacidade de usar a gordura como combustível, o que pode resultar numa descompensação metabólica aguda, que ocorre quase sempre numa idade precoce, com encefalopatia hepática e hipoglicémia hipocetónica. Por outro lado, a L-carnitina estimula a atividade do complexo piruvato desidrogenase através da diminuição do *ratio* acetil-coenzima A / coenzima A (CoA) por aprisionamento dos grupos acetilo (Uziel *et al.*, 1988). A diminuição simultânea dos níveis de acetil-CoA citoplasmática contribui para a ativação da via glicolítica, o que torna a L-carnitina essencial também para o metabolismo da glucose (Amat di San Filippo *et al.*, 2008). Este estudo permitiu concluir que a associação de orlistato com L-carnitina foi mais efetiva do que o orlistato em monoterapia na melhoria do peso corporal, dos perfis glicémico e lipídico,

Tratamento Farmacológico da Obesidade

da resistência à insulina e dos parâmetros inflamatórios. Foi observada uma perda de 9,5% do peso inicial no grupo do orlistato e de 11,3% no grupo orlistato + L-carnitina. Não foram registados efeitos adversos significativos. Os efeitos positivos referidos podem resultar de um sinergismo entre os dois fármacos (Derosa *et al.* 2010).

Um estudo português, desenvolvido por de Castro *et al.*, comparou a eficácia e a segurança do orlistato com um placebo em indivíduos obesos com hipercolesterolemia, tendo concluído que o tratamento com orlistato, juntamente com uma dieta de restrição calórica, durante 6 meses, produziu reduções significativas no peso corporal, no IMC e no colesterol total e LDL (lipoproteína de baixa densidade), tendo as alterações no colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) sido semelhantes nos dois grupos. A perda de peso média, em relação ao peso inicial, foi de 5,9% no grupo que recebeu orlistato e de 2,3% no grupo placebo. No final do estudo, 49,1% dos doentes do grupo que recebeu orlistato tinham perdido 5-10% do seu peso inicial, comparado com 22,4% dos doentes do grupo placebo; e 8,8% dos doentes tinham perdido mais de 10% do peso inicial (mais 4,7% que no grupo placebo). A frequência de efeitos adversos gastrointestinais foi ligeiramente superior no grupo que recebeu orlistato do que no grupo que recebeu o placebo. (de Castro *et al.*, 2009).

3.1.2 Cetilistato

O cetilistato é um novo inibidor das lipases gástrica e pancreática altamente lipofílico, que se encontra atualmente em desenvolvimento para o tratamento da perda de peso em indivíduos obesos. Num ensaio clínico de Fase 2, realizado num período de 12 semanas em indivíduos obesos sem comorbilidades que requeiram medicação, a administração de cetilistato três vezes por dia, em combinação com uma dieta hipocalórica, produziu uma perda de peso consideravelmente maior que o do placebo (Kopelman *et al.*, 2007). Além disso, foi bem tolerado, tendo os efeitos adversos sido predominantemente gastrointestinais e ligeiros (*i.e.*, consciência dos sinais ou sintomas, facilmente tolerados) ou moderados (*i.e.*, os sinais ou sintomas causam desconforto, mas não interferem com as atividades diárias) quanto à severidade (Kopelman *et al.* 2007).

Foi desenvolvido um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, para determinar a eficácia e a segurança do cetilistato e do orlistato comparativamente a um placebo em indivíduos obesos com DMT2, tratados com metformina (Kopelman *et al.*, 2009). Doze semanas de tratamento com cetilistato 80 ou 120 mg, três vezes por dia, produziram uma redução significativa do peso corporal e melhoraram o controlo glicémico em doentes obesos com DMT2. A perda de peso absoluta foi significativamente maior nos grupos submetidos a doses de cetilistato de 80 e 120 mg do que no grupo placebo ($P = 0,01$ e $P = 0,0002$ respetivamente). Porém, no grupo tratado com cetilistato 40 mg, a perda de peso foi semelhante à obtida no grupo placebo. O cetilistato foi bem tolerado, tendo as retiradas do

Tratamento Farmacológico da Obesidade

medicamento devidas a efeitos adversos sido semelhantes às do placebo e consideravelmente menos frequentes do que com o orlistato. A interrupção do tratamento no grupo que recebeu orlistato deveu-se inteiramente a efeitos adversos gastrointestinais. O elevado nível de tolerabilidade ao cetilistato conduziu a um aumento na *compliance* e foi clinicamente relevante no tratamento desta população de doentes. Os diferentes efeitos adversos observados com o orlistato e com o cetilistato podem atribuir-se a diferenças estruturais entre eles (Figura 1). Apesar de ambas as moléculas serem inibidoras da lipase, as diferenças nas suas estruturas químicas, no que se refere às suas componentes hidrofílica e lipofílica, podem influenciar o modo como elas interagem com as micelas de gordura a nível intestinal. Ao contrário do cetilistato, o orlistato pode assim promover a coalescência das micelas, levando à formação de óleos e um aumento dos efeitos adversos gastrointestinais (Kopelman *et al.* 2009).

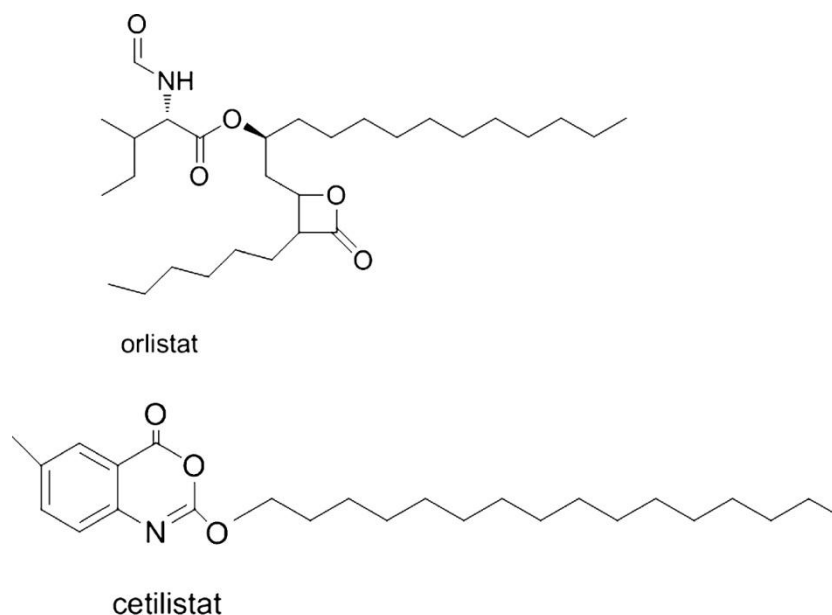


Figura 1: Estruturas do orlistato e do cetilistato.

Um artigo de Bryson *et al.*, publicado em 2009, descreveu três estudos de Fase 1, nos quais se demonstrou que o cetilistato produz uma inibição efetiva das lipases gastrointestinais, aumentando substancialmente a quantidade de gordura fecal excretada em voluntários saudáveis do sexo masculino, que foram submetidos a uma dieta com teor calórico controlado (Bryson *et al.*, 2009). O mesmo artigo refere também que a excreção de gordura fecal nos grupos que receberam cetilistato foi, pelo menos, comparável à do grupo que recebeu orlistato 120 mg três vezes por dia (Bryson *et al.* 2009).

Em dezembro de 2008, dados provenientes de ensaios clínicos de Fase 2 mostraram que o cetilistato 80 e 120 mg induziram uma perda de peso significativa, em comparação com o placebo (3,85 kg e 4,32 kg versus 2,86 kg, respetivamente) e é bem tolerado em indivíduos

cl clinicamente obesos, o que encorajou a *Takeda Pharmaceutical Company Limited* a iniciar um ensaio clínico de Fase 3 no Japão (Drugdevelopment-technology.com 2011).

3.2 Agonistas dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2C}

3.2.1 Lorcaserina

A lorcaserina é um agonista potente e seletivo dos recetores serotoninérgicos 2C, tendo sido recentemente aprovado (em junho de 2012) pela FDA para o tratamento crónico da obesidade, sob o nome Belviq® (cloridrato de lorcaserina), num regime combinado com uma dieta hipocalórica e com exercício físico. Este medicamento está aprovado para uso em indivíduos adultos obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) ou com excesso de peso (IMC ≥ 27 kg/m²), que tenham pelo menos uma doença relacionada com o peso, como por exemplo, hipertensão, DMT2 ou dislipidémia (FDA 2012a).

A lorcaserina ativa os recetores da 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina) 5-HT_{2C}, suprimindo o apetite ao atuar nos neurónios pro-ópiomelanocortina (POMC). Este fármaco anti-obesidade reduz o peso corporal tanto em roedores como em humanos, embora não seja claro se a perda de peso resulta apenas da diminuição da energia consumida ou também de um aumento do dispêndio de energia. Quando aferida pelos padrões definidos na diretiva de orientação para produtos em desenvolvimento destinados ao tratamento do excesso de peso, de 2007, a perda de peso média associada à lorcaserina 10 mg *id* e *bid* foi 3-4% maior que a perda de peso média obtida com o placebo. Por isso, a lorcaserina não satisfaz os critérios de eficácia média da orientação. No entanto, a lorcaserina 10 mg *bid* satisfaz, por uma margem mínima, os critérios de eficácia categórica (FDA 2012a; FDA 2012c).

Martin *et al.* investigaram o efeito da lorcaserina no consumo e no dispêndio de energia, tendo concluído que, após 7 dias de um plano de manutenção do peso (compreendendo dieta e exercício), a lorcaserina reduziu significativamente o consumo de energia e o apetite (Martin *et al.*, 2011). No entanto, não alterou o dispêndio de energia nem o quociente respiratório (QR)⁴. Em combinação com um programa de estilo de vida saudável, o tratamento com lorcaserina (10 mg duas vezes por dia) produziu uma perda de peso consideravelmente maior que o placebo (lorcaserin, $-3,8 \pm 0,4$ kg; placebo, $-2,2 \pm 0,5$ kg; $P < 0,01$), num período de 56 dias (Martin *et al.* 2011). Além disso, o tratamento com lorcaserina melhorou os fatores de risco de doença cardiovascular, nomeadamente o colesterol total e o LDL, cujos níveis diminuíram significativamente, bem como a pressão arterial diastólica (Martin *et al.* 2011).

⁴ Razão entre o volume de dióxido de carbono produzido e o volume de oxigénio consumido por unidade de tempo pelo organismo. Corresponde normalmente aos volumes libertados e captados pelos pulmões. Varia com a fonte alimentar de energia utilizada.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

No que diz respeito aos efeitos adversos, a lorcaserina foi geralmente bem tolerada, tendo as cefaleias constituído o efeito adverso mais comum (Martin *et al.* 2011).

Um outro estudo de 2 anos, conduzido por Smith *et al.*, também conhecido por estudo BLOOM (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) (Smith *et al.*, 2010), permitiu concluir que a lorcaserina, juntamente com um programa de modificação do estilo de vida, a nível nutricional e do exercício físico, produziu uma perda de peso média significativa e melhorou a manutenção da perda de peso, em comparação com o placebo (5,8% vs 2,2%; $P < 0,001$). Observou-se também que, no final do primeiro ano de estudo, 47,5% dos doentes que receberam lorcaserin perderam, pelo menos, 5% do seu peso inicial, comparando com 20,3% dos doentes que receberam um placebo (*i.e.*, a proporção de doentes que obteve uma perda de peso categórica no grupo da lorcaserina foi superior ao dobro da do grupo placebo) ($P < 0,01$). Após um ano de tratamento, a perda de peso média no grupo que recebeu lorcaserina foi associada a uma melhoria nos níveis de lípidos plasmáticos, na resistência à insulina e na pressão arterial. Além disso, a lorcaserina produziu uma redução do perímetro abdominal e dos níveis de marcadores da inflamação, tais como a proteína C-reativa de elevada sensibilidade (hs-CRP), reduzindo assim o risco de futuros eventos cardiovasculares. No final do ano 1, os níveis de colesterol total e LDL, bem como dos triglicéridos, foram consideravelmente inferiores no grupo da lorcaserina do que no grupo placebo, embora se tenha verificado um aumento no final do ano 2 em ambos os grupos. No que se refere aos efeitos adversos, o número de doentes que interrompeu o estudo foi maior no grupo submetido à lorcaserina do que no grupo submetido ao placebo, quer devido a cefaleia (2,0% vs 0,8%) quer devido a tonturas (0,8% vs 0,1%). No final do ano 1, 2,3% dos doentes do grupo placebo e 2,7% dos doentes do grupo da lorcaserina desenvolveram valvulopatia associada à serotonina ($P = 0,70$) (risco relativo com o lorcaserin, 1,1; 95% do intervalo de confiança, 0,69 a 1,85). Por outro lado, no segundo ano do estudo, a taxa de valvulopatia cardíaca foi de 2,7% no grupo placebo e de 2,6% nos doentes que receberam lorcaserina durante os anos 1 e 2 (Smith *et al.* 2010).

O Belviq[®] não deve ser tomado durante a gravidez, uma vez que o tratamento pode levar a sérios efeitos adversos, incluindo a síndrome serotoninérgica, particularmente quando é administrado juntamente com medicamentos normalmente usados para tratar a depressão e a enxaqueca (devido a um aumento dos níveis de serotonina ou à ativação de recetores serotoninérgicos) e distúrbios de atenção ou de memória. Pode também causar distúrbios na atenção ou na memória. Contudo, os efeitos adversos mais comuns do Belviq[®] são: cefaleias, tonturas, fadiga, náusea, boca seca e obstipação em indivíduos não diabéticos; hipoglicémia, cefaleia, dor de costas, tosse e fadiga em indivíduos diabéticos. O Belviq[®] deve ser usado com cuidado em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pelo facto de o número de recetores 5-HT_{2B} estar possivelmente aumentado nesta patologia (FDA 2012a).

3.3 Associações de Fármacos

3.3.1 Fentermina/Topiramato

O topiramato, usado na prevenção de enxaquecas e de crises epiléticas, tem revelado propriedades de perda de peso, mas não se encontra atualmente aprovado como monoterapia da obesidade (Garvey *et al.*, 2012). O mecanismo de ação do topiramato é desconhecido, embora se saiba que ele bloqueia a despolarização repetitiva ao atuar nos canais de sódio, pode aumentar o fluxo de íons cloreto mediado pelos recetores GABA_A, e parece ser antagonista dos recetores AMPA⁵ e cainato, bloqueando o efeito do glutamato (aminoácido excitatório) (Lemke *et al.*, 2008).

O QsymiaTM, uma formulação de libertação prolongada constituída por cloridrato de fentermina e topiramato, foi aprovado pela FDA em julho de 2012, como terapia da perda de peso, em combinação com uma dieta de reduzido teor calórico e exercício. Este medicamento está aprovado para uso em indivíduos adultos obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) ou com excesso de peso (IMC ≥ 27 kg/m²), que tenham, pelo menos, uma comorbidade relacionada com o peso, como hipertensão, DMT2 ou dislipidémia. O QsymiaTM está disponível em quatro formulações de libertação prolongada diferentes: 3,75 mg de fentermina e 23 mg de topiramato; 7,5 mg de fentermina e 46 mg de topiramato; 11,25 mg de fentermina e 69 mg de topiramato; e uma dose mais elevada contendo 15 mg de fentermina e 92 mg de topiramato para doentes específicos. O QsymiaTM deve ser tomado uma vez por dia de manhã, em jejum ou depois de comer. A dose de QsymiaTM deve ser aumentada se o doente não perder um determinado peso nas primeiras 12 semanas de tratamento com a dose recomendada. Se, após um período adicional de 12 semanas de tratamento com uma dose mais elevada, o doente não tiver perdido um certo peso, o tratamento deverá ser interrompido (FDA 2012e) No que diz respeito às interações farmacológicas, o QsymiaTM não deve ser tomado com: medicamentos anticoncepcionais, diuréticos (*e.g.*, hidroclorotiazida), inibidores da anidrase carbónica, anticonvulsivantes (*e.g.*, ácido valpróico) e medicamentos que dificultem ou diminuam o raciocínio, a concentração e a coordenação muscular (FDA 2012e).

O QsymiaTM não pode ser usado em doentes com glaucoma ou hipertiroidismo e pode também aumentar a frequência cardíaca de 0,6 para 1,6 batimentos por minuto (bpm) (Avvo 2012). O seu uso em doentes com doença cardíaca recente ou instável ou com acidente vascular cerebral (AVC) não é, por isso, recomendado. O ritmo cardíaco deve ser monitorizado regularmente nos doentes referidos, principalmente se estiverem a iniciar ou a aumentar a dose. A FDA aprovou o QsymiaTM com uma Estratégia de Avaliação e Mitigação dos Riscos (REMS), cuja finalidade é educar os prescritores e os seus doentes relativamente ao risco aumentado de malformações associadas à exposição ao QsymiaTM durante os três primeiros meses de gestação, à necessidade de prevenção de gravidezes e de descontinuar o

⁵ Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico

Tratamento Farmacológico da Obesidade

tratamento durante a gravidez (FDA 2012b). Os efeitos adversos mais comuns do Qsymia™ são parestesias das mãos e dos pés, tonturas, alteração do paladar, insónia, obstipação e boca seca (FDA 2012b).

Gadde e Allison conduziram um ensaio controlado aleatorizado de 56 semanas (EQUIP) com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de uma formulação de libertação controlada de fentermina e topiramato (PHEN/TPM CR) no que concerne à perda de peso e a melhorias metabólicas (Allison *et al.*, 2012). Neste estudo, homens e mulheres com obesidade de classe II e III (IMC ≥ 35 kg/m²) foram aleatoriamente escolhidos para receber um placebo, PHEN/TPM CR 3,75/23 mg ou PHEN/TPM CR 15/92 mg, para além de uma dieta de baixo teor energético. O PHEN/TPM CR demonstrou exercer efeitos benéficos no peso e nas variáveis metabólicas, não tendo sido relatados efeitos adversos sérios resultantes do tratamento (Allison *et al.* 2012). No que se refere à perda de peso média, os doentes dos grupos placebo, PHEN/TPM 3,75/23 e PHEN/TPM 15/92 perderam, respetivamente, 1,6%, 5,1% e 10,9% do peso corporal inicial, após 56 semanas ($P < 0,0001$). Fazendo uma análise categórica, 17,3% dos doentes do grupo placebo, 44,9% dos doentes do grupo PHEN/TPM 3,75/23 e 66,7% dos doentes do grupo PHEN/TPM 15/92 perderam, pelo menos 5% do peso corporal inicial ao fim de 56 semanas ($P < 0,0001$) (Allison *et al.* 2012).

Os mesmos autores desenvolveram um ensaio de Fase 3 randomizado e controlado por placebo, ao longo de 56 semanas, conhecido como estudo CONQUER (Gadde *et al.*, 2011), de modo a avaliar a eficácia e a segurança de duas doses de Fentermina/Topiramato CR, em combinação com dieta e modificação do estilo de vida, em indivíduos adultos com excesso de peso ou obesidade (Figura 2). Os autores demonstraram que ambas as doses da formulação de libertação controlada de fentermina e topiramato, juntamente com intervenções no estilo de vida, podem ser úteis no tratamento da obesidade, tanto a nível da redução do peso como da melhoria de variáveis cardiometabólicas (pressão arterial, perímetro abdominal, concentrações de lípidos, glicémia, adiponectina) (Gadde *et al.* 2011). Foi obtida uma perda de peso média (com subtração do placebo) de 6,6% e de 8,6% com PHEN/TPM 7,5/46 mg e com PHEN/TPM 15/92 mg, respetivamente, e uma perda de peso categórica de 62% e 70% com PHEN/TPM 7,5/46 mg e com PHEN/TPM 15/92 mg, respetivamente. Estes resultados satisfazem os critérios da orientação da FDA relativos à eficácia média e categórica (FDA 2007b). Além disso, as melhorias nos fatores de risco foram mais pronunciadas nos doentes com comorbilidades pré-existentes. Os efeitos adversos psiquiátricos e cognitivos dependentes da dose ocorreram maioritariamente durante a fase inicial do tratamento e desapareceram com a descontinuação do medicamento. É importante mencionar que os doentes com depressão clinicamente relevante foram excluídos do estudo (Gadde *et al.* 2011).

Tratamento Farmacológico da Obesidade

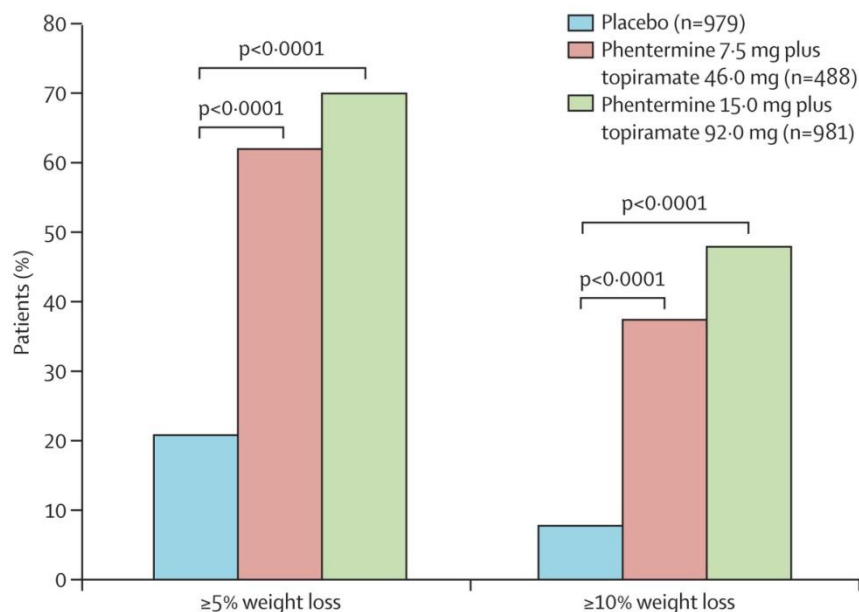


Figura 2: Doentes que perderam pelo menos 5% e pelo menos 10% de peso corporal no estudo CONQUER. A partir de (Gadde *et al.* 2011), com permissão da Elsevier.

O estudo SEQUEL, uma extensão do estudo CONQUER, com dupla ocultação, controlado por placebo e realizado num período de 52 semanas (Garvey *et al.* 2012), foi desenhado para avaliar a eficácia a longo prazo e a segurança da modificação do estilo de vida e de duas doses de PHEN/TPM CR durante um período adicional de 52 semanas (em doentes que tinham completado o estudo CONQUER). As perdas de peso médias, relativamente aos valores iniciais, foram de -1,8%, -9,3% e -10,5% para o placebo, PHEN/TPM 7,5/46 mg e PHEN/TPM 15/92 mg, respetivamente. Foi alcançada uma perda de peso de 10% por mais de 50% dos indivíduos tratados com PHEN/TPM CR. A combinação Fentermina/Topiramato CR melhorou as variáveis cardiovasculares e metabólicas (*e.g.*, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão), apesar do uso reduzido de medicamentos concomitantes para o controlo da pressão arterial, das variáveis lipídicas e glicémicas, e diminuiu a velocidade de progressão para DMT2. Foram observados maiores efeitos benéficos nos doentes que receberam PHEN/TPM CR 15mg/92 mg (Garvey *et al.* 2012). Contudo, foi relatado um aumento médio da frequência cardíaca de 0,4 bpm nos indivíduos do grupo placebo, 1,3 bpm no grupo PHEN/TPM 7,5/46 e 1,7 bpm no grupo PHEN/TPM 15/92. Apesar disso, o PHEN/TPM CR foi geralmente bem tolerado, tendo os efeitos adversos mais comumente registados sido infeção do trato respiratório superior, obstipação, parestesia, sinusite e xerostomia. Durante o estudo de extensão, as taxas de descontinuação devido a efeitos adversos foram semelhantes entre os indivíduos do grupo placebo (3,1%) e os indivíduos tratados com PHEN/TPM CR 7,5/46 (4,5%) e com PHEN/TPM CR 15/92 (4,4%). O PHEN/TPM CR constitui, assim, uma opção efetiva e bem tolerada para o tratamento a longo prazo de indivíduos obesos com doença cardiometabólica (Garvey *et al.* 2012).

3.3.2 Naltrexona/Bupropiom

A naltrexona é um antagonista não-seletivo (embora preferencial) dos recetores opióides μ . É um análogo sintético da oximorfona e da naloxona, um composto cristalino branco e solúvel em água. O bupropiom é um antidepressivo aminocetona, que inibe a recaptção de dopamina. A sua estrutura está intimamente relacionada com a da dietilpropiona, um agente anorexigénico e simpaticomimético anteriormente mencionado (Figura 3). O bupropiom é altamente hidrossolúvel e está relacionado com as feniletilaminas, que são conhecidas pelos seus efeitos estimulantes (Ornellas & Chavez 2011).

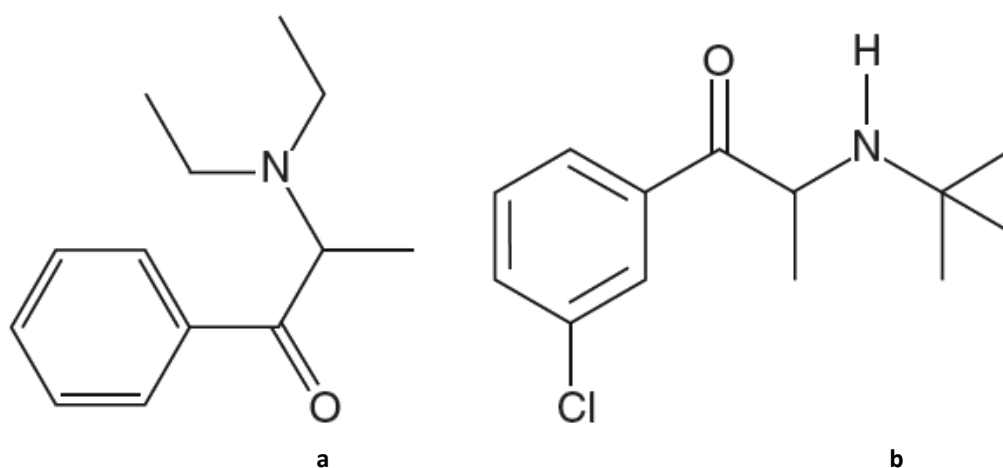


Figura 3: Estruturas da dietilpropiona (a) e do bupropiom (b).

O tratamento combinado com naltrexona e bupropiom de libertação prolongada (SR) (Contrave[®]) foi desenvolvido para produzir ações complementares em vias do SNC que regulam o peso corporal: por um lado, estimulando os neurónios POMC hipotalâmicos com a naltrexona; por outro lado, pelo bloqueio simultâneo da autoinibição dos neurónios POMC mediada por opióides com a naltrexona (Greenway *et al.* 2010). Os neurónios hipotalâmicos produtores de POMC libertam hormona estimulante dos α -melanócitos (α -MSH) e β -endorfina. A α -MSH medeia o efeito anorexigénico da POMC (Figura 4), enquanto a β -endorfina exerce um *feedback* autoinibitório através da ativação dos recetores opióides nos neurónios POMC, inativando assim o efeito anorexigénico (Cone *et al.*, 2001; Cowley *et al.*, 2001; Saper *et al.*, 2002).

Tratamento Farmacológico da Obesidade

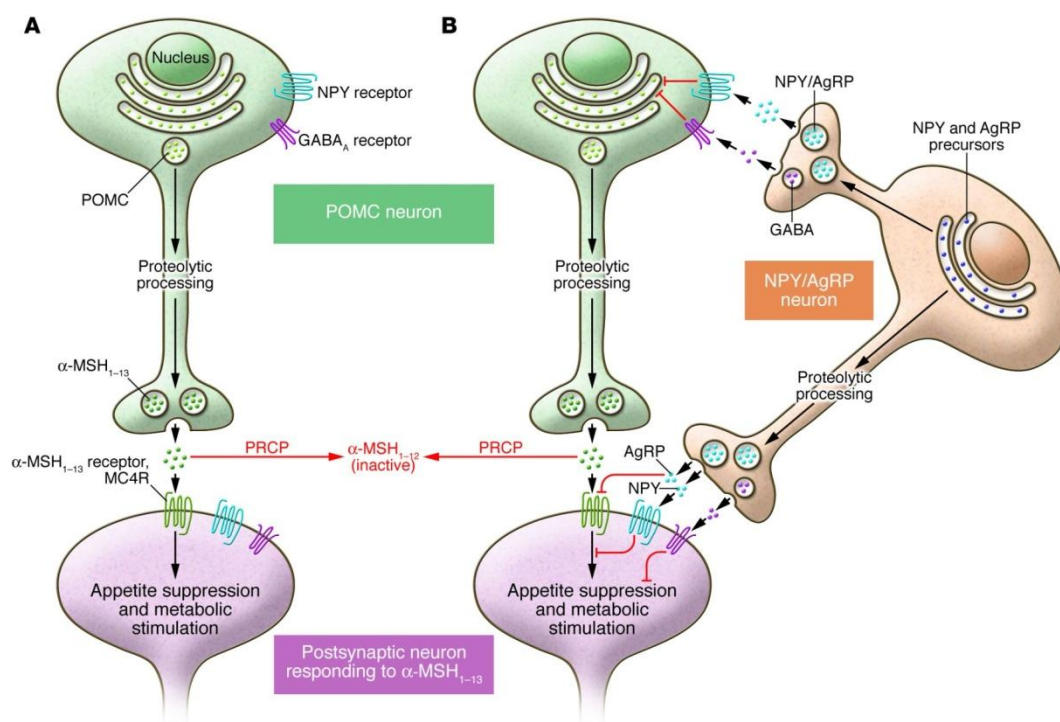


Figura 4: Circuito neuronal no hipotálamo que regula o apetite e o metabolismo. (A) Via POMC. A ativação dos neurónios POMC inibe o apetite e estimula o metabolismo. Os neurónios POMC metabolizam a proteína precursora POMC em α -MSH₁₋₁₃, a forma madura e funcional da MSH. (B) A ativação dos neurónios neuropeptídeo Y/proteína agouti-related (NPY/AgRP) contraria a atividade dos neurónios POMC. Abreviaturas: **AgRP** - proteína agouti-related; **GABA** - ácido γ -aminobutírico; **MC4R** - recetor 4 da melanocortina; **α -MSH** - hormona estimulante dos melanócitos-alfa; **NPY** - neuropeptídeo Y; **POMC** - pro-ópiomelanocortina; **PRCP** - prolilcarboxipeptidase. A partir de (Palmiter 2009), com permissão de J Clin Invest.

Em fevereiro de 2011, a FDA decidiu não aprovar o Contrave[®], devido ao seu preocupante perfil de segurança cardiovascular em indivíduos obesos e com excesso de peso. A FDA advertiu a companhia farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do Contrave[®] (*Orexigen Therapeutics Inc.*) de que deveria conduzir um estudo, randomizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, de modo a demonstrar que o risco de efeitos adversos cardiovasculares nos doentes obesos ou com excesso de peso submetidos ao medicamento não afeta negativamente o perfil benefício-risco (Orexigen 2011; Ornellas & Chavez 2011). Um dos ensaios conduzidos foi o estudo Contrave Obesity Research-I (COR-I) (Greenway *et al.* 2010), um estudo de Fase 3 randomizado, com dupla ocultação, controlado por placebo e realizado num período de 56 semanas, que avaliou o efeito do tratamento referido no peso corporal em indivíduos com excesso de peso ou obesos, oriundos de 34 locais dos EUA. Os participantes foram homens e mulheres com idades compreendidas entre 18 e 65 anos com: i) um IMC entre 30 e 45 kg/m² e obesidade não complicada; ou ii) um IMC entre 27 e 45 kg/m² e dislipidémia ou hipertensão. Os participantes foram submetidos a uma dieta hipocalórica moderada e a exercício físico, tendo sido aleatoriamente distribuídos num ratio de 1:1:1 para receber: i)

Tratamento Farmacológico da Obesidade

naltrexona 32 mg + bupropiom 360 mg; ii) naltrexona 16 mg + bupropiom 360 mg; iii) um placebo (Figura 5).

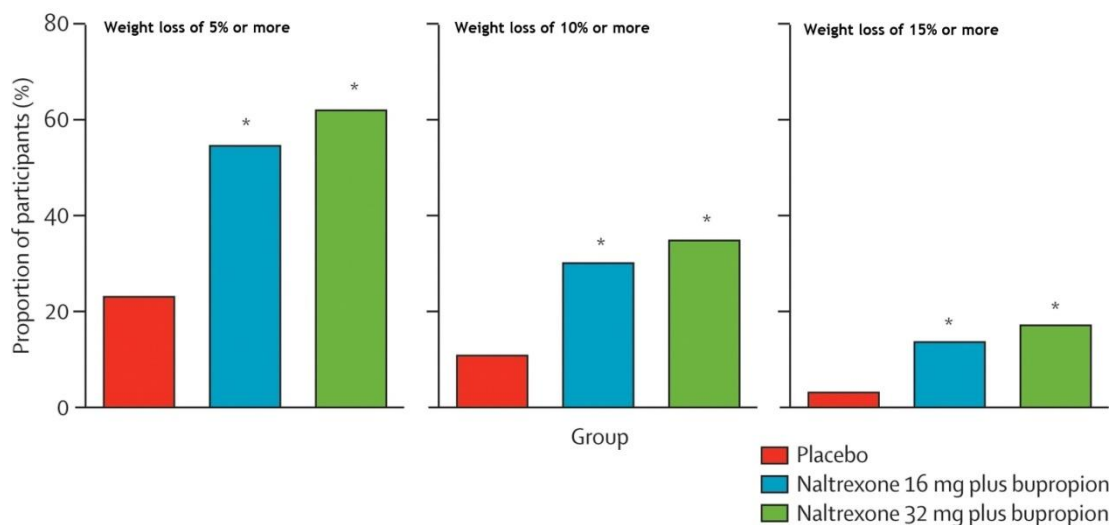


Figura 5: Proporção de participantes que perderam, pelo menos, 5%, 10% e 15% do peso inicial ao fim da 56ª semana do estudo. * $P < 0,0001$ comparado com o placebo. A partir de (Greenway *et al.* 2010), com permissão da Elsevier.

O tratamento combinado produziu melhorias superiores no perímetro abdominal, na resistência à insulina e nas concentrações de colesterol HDL, triglicéridos e da hs-CRP, em comparação com o placebo (Greenway *et al.* 2010). Além disso, a naltrexona 32 mg + bupropiom 360 mg originou uma melhoria mais eficiente nas concentrações de insulina e de glucose em jejum (Greenway *et al.* 2010). Os grupos tratados com a combinação de naltrexona com bupropiom revelaram uma melhor qualidade de vida relacionada com o peso do que o grupo placebo, o que resultou principalmente de um aumento da função física e da autoestima (Greenway *et al.* 2010). O tratamento com naltrexona 32 mg + bupropiom 360 mg produziu uma maior perda de peso, bem como melhorias mais acentuadas nos fatores de risco cardiometabólicos e na qualidade de vida do que a formulação naltrexona 16 mg + bupropiom 360 mg. Nos participantes que completaram 56 semanas de tratamento, a perda de peso foi mais acentuada nos grupos que receberam o tratamento combinado (naltrexona 32 mg + bupropiom, -8,1%; naltrexona 16 mg + bupropiom, -6,7%) do que no grupo placebo (-1,8%). Devido aos efeitos do bupropiom, o tratamento combinado originou um aumento pequeno e transitório na pressão arterial sistólica e diastólica média. No entanto, observou-se subsequentemente que a perda de peso mais acentuada se correlacionou com maiores diminuições na pressão arterial sistólica e diastólica em ambos os grupos de tratamento. Embora tenham sido relatados mais efeitos adversos nos grupos que receberam a combinação de naltrexona com bupropiom do que no grupo placebo, esses efeitos adversos foram, maioritariamente, suaves a moderados e transitórios, tendo sido consistentes com os perfis

Tratamento Farmacológico da Obesidade

individuais de segurança e tolerabilidade conhecidos de cada um dos fármacos. Concluiu-se, deste modo, que o tratamento com a formulação de naltrexona e bupropiom de libertação prolongada, constitui uma nova abordagem para tratar a obesidade e poderá melhorar a capacidade de controlar o comportamento alimentar e a resposta a imagens de alimentos (Greenway *et al.* 2010).

Os efeitos do bupropiom e da naltrexona em dependências (transtornos aditivos), juntamente com a evidência que sugere um sinergismo entre estes fármacos nas vias de recompensa, sugerem que esta combinação melhora o comportamento alimentar e a resposta aos desejos de comida. Uma vez que muitos adultos com peso excessivo referem que os desejos de comida são um obstáculo importante à sua capacidade de aderir a dieta, estas ações podem ser acrescentadas à utilidade da combinação naltrexona + bupropiom no tratamento da obesidade (Pelchat 1997).

Outro estudo realizado foi o COR-BMOD (Wadden *et al.*, 2011), um ensaio de 56 semanas, randomizado e controlado por placebo, que teve por objetivo avaliar a eficácia e a segurança da combinação naltrexona + bupropiom, juntamente com uma modificação intensiva do comportamento (behavior modification, BMOD). Os participantes foram aleatoriamente distribuídos, num ratio de 1:3, para receber placebo ou naltrexona SR 32 mg/dia + bupropiom SR 360 mg/dia. O principal resultado positivo nos doentes tratados foi a alteração do peso corporal, tendo sido alcançada uma diminuição de, pelo menos, 5% do peso inicial ao fim de 56 semanas. As perdas de peso mais acentuadas produzidas pela naltrexona 32 mg + bupropiom 360 mg foram também associadas a maiores reduções nos marcadores de risco cardiometabólico, tais como o perímetro abdominal e as concentrações de triglicéridos e de insulina em jejum. Além disso, esta combinação de fármacos, em conjunto com a modificação comportamental (BMOD), produziu um aumento na concentração de colesterol HDL, comparado com a administração de placebo combinada com modificações comportamentais apenas (Wadden *et al.* 2011). Apesar de a redução na pressão arterial sistólica e diastólica ter sido mais acentuada no grupo placebo, análises adicionais revelaram existir uma relação entre maiores reduções na pressão arterial e maior perda de peso em doentes tratados com naltrexona 32 mg + bupropiom 360 mg + modificação comportamental. O efeito adverso mais comum nos grupos tratados com naltrexona SR/bupropiom SR foi náusea ligeira a moderada, um efeito dose-dependente bem conhecido da naltrexona. Outros efeitos adversos relatados foram obstipação, tonturas, xerostomia, urticária, ansiedade, distúrbios de atenção, aumento da pressão arterial e vômitos. Em conclusão, a combinação de naltrexona SR com bupropiom SR, juntamente com um programa intensivo de modificação comportamental, obteve uma maior perda de peso do que a modificação do estilo de vida apenas, tendo sido geralmente bem tolerada.

3.3.3 Bupropiom/Zonisamida

A formulação combinada de libertação prolongada de bupropiom com o agente antiepiléptico zonisamida (Empatic™), desenvolvida pela Orexigen Therapeutics Inc., foi avaliada em três ensaios de Fase 2, tendo produzido maior perda de peso do que o tratamento com qualquer um dos fármacos administrado individualmente (F. Greenway 2006; Gadde *et al.*, 2007; Orexigen 2012b). O segundo ensaio clínico de Fase 2b foi desenhado com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do Empatic™ em indivíduos obesos, saudáveis e não diabéticos (Orexigen 2012a).

O bupropiom foi aprovado pela FDA em 1985 como antidepressivo e em 1997 para cessação tabágica. Uma formulação de libertação imediata de zonisamida foi aprovada nos EUA em 2000 como tratamento adjuvante de crises epilépticas parciais. Acredita-se que a sua atividade anticonvulsivante se deve ao bloqueio de canais de cálcio e de sódio (Faria *et al.*, 2010). O mecanismo pelo qual o bupropiom diminui o apetite não é conhecido. A zonisamida aumenta as atividades dopaminérgica e serotoninérgica, causando possivelmente uma redução no apetite e um aumento do dispêndio de energia. Pensa-se também que ela suprime os neurónios neuropeptídeo Y/proteína *agouti-related* (NPY/AgRP), estimulando posteriormente os neurónios POMC (Orexigen 2012b). A zonisamida inibe também a atividade da anidrase carbónica, o que altera possivelmente a perceção do sabor (Klonoff & Greenway 2008).

Um estudo de Fase 2 de 24 semanas, conduzido pela Orexigen Therapeutics Inc., demonstrou uma perda de 7,5%, 6,1% e 1,4% do peso inicial com bupropiom + zonisamida 360 mg, bupropiom + zonisamida 120 mg e um placebo, respetivamente. Os efeitos adversos da combinação zonisamida SR/bupropiom SR relatados com maior frequência foram cefaleia, náusea e insónia (Faria *et al.* 2010).

3.4 Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

3.4.1 Sibutramina

A sibutramina é um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina que foi aprovado em 1997 para tratamento da obesidade, tendo sido retirado do mercado pela FDA e pela EMA em 2010. Este fármaco induzia saciedade, reduzindo o aporte de alimentos, e um aumento no dispêndio de energia. Nalguns doentes, a sibutramina aumentava a pressão arterial, a frequência cardíaca, ou ambas, devido aos seus efeitos simpatomiméticos. Por isso, estava contraindicada para doentes com historial de doença cardiovascular. Os efeitos a longo prazo do tratamento com sibutramina, em combinação com dieta e exercício físico,

Tratamento Farmacológico da Obesidade

sobre as taxas de eventos cardiovasculares e morte cardiovascular em indivíduos com elevado risco de doença cardiovascular foram avaliados no estudo Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT trial) (Torp-Pedersen *et al.*, 2007; James *et al.* 2010). O SCOUT trial foi um estudo com dupla ocultação, randomizado, controlado por placebo e com grupos paralelos dos resultados cardiovasculares em indivíduos com peso excessivo ou obesos com risco aumentado de sofrer um evento cardiovascular (James *et al.* 2010).

James *et al.* investigaram o efeito da sibutramina sobre doenças cardiovasculares em indivíduos com excesso de peso ou obesos, com idade igual ou superior a 55 anos, com doença cardiovascular pré-existente, DMT2, ou ambas, de forma a avaliar as consequências cardiovasculares do tratamento de perda de peso com ou sem sibutramina em indivíduos com elevado risco de eventos cardiovasculares (James *et al.* 2010). No SCOUT trial, as taxas de eventos cardiovasculares foram inferiores ao esperado e o grupo que recebeu sibutramina perdeu consideravelmente mais peso do que o grupo placebo ($P = 0,001$), tendo mantido a perda de peso (James *et al.* 2010). Contudo, o risco de originar um evento cardiovascular primário foi 16% superior no grupo tratado com sibutramina do que no grupo placebo ($P = 0,02$). Concluiu-se que os indivíduos com um historial de patologias cardiovasculares que receberam tratamento com sibutramina a longo prazo, tiveram um risco aumentado de enfarte não fatal do miocárdio ($P = 0,02$) e de acidente vascular cerebral não fatal ($P = 0,03$), mas não de morte cardiovascular ($P = 0,90$) ou de morte por qualquer causa ($P = 0,54$). Com base nestes resultados, os autores do SCOUT trial concluíram que o uso de sibutramina deve continuar a ser excluído em doentes com doença cardiovascular pré-existente (James *et al.* 2010). Foram também os resultados deste estudo que conduziram à retirada da sibutramina do mercado.

3.5 Inibidores da Recaptação de Noradrenalina, Dopamina e Serotonina

3.5.1 Tesofensina

A tesofensina foi inicialmente desenvolvida para o tratamento da doença de Parkinson e da doença de Alzheimer, embora tenha demonstrado uma eficácia limitada no tratamento destas patologias (Astrup *et al.*, 2008). No entanto, é um fármaco em desenvolvimento muito promissor para o tratamento da obesidade, tendo produzido o dobro da perda de peso observada com os medicamentos atualmente comercializados ($-7,2 \pm 6,7$ kg, $P < 0,0001$) (Gilbert *et al.*, 2012). A tesofensina inibe simultaneamente a recaptação pré-sináptica de três neurotransmissores monoaminérgicos (dopamina, noradrenalina e serotonina), aumentando consequentemente a sua neurotransmissão. A dopamina atua no *nucleus accumbens* do prosencéfalo, modulando a recompensa e o sentimento de “prazer” proporcionado pelos alimentos. A serotonina e a noradrenalina atuam no hipotálamo, aumentando o metabolismo

Tratamento Farmacológico da Obesidade

e reduzindo o apetite. A tesofensina está a ser desenvolvida pela *NeuroSearch* para potencial tratamento da obesidade (NeuroSearch).

Sjödín *et al.* investigaram os mecanismos pelos quais a tesofensina produz perda de peso, medindo o dispêndio de energia e as sensações de apetite em indivíduos com excesso de peso e obesos. Verificaram que, após um tratamento de duas semanas, a tesofensina induziu a perda de mais 1,8 kg de peso corporal do que o placebo ($P < 0,0001$). Concluiu-se que a tesofensina exerce um papel relevante sobre as sensações de apetite e um ligeiro efeito sobre o dispêndio de energia à noite e que ambos os efeitos podem contribuir para o forte efeito da tesofensina na redução do peso corporal (Sjödín *et al.*, 2010).

Foram conduzidos ensaios clínicos de Fase 2 com a tesofensina em indivíduos obesos, tendo-se observado que este fármaco produziu reduções dose-dependentes no peso corporal, na gordura corporal e no perímetro abdominal, bem como melhorias noutros fatores endócrinos relacionados com a obesidade. Com a maior dose testada, a tesofensina originou elevações na frequência cardíaca dose-dependentes, acompanhadas de aumentos significativos na pressão arterial. No entanto, os resultados destes estudos sugerem que a tesofensina pode constituir um tratamento de longo prazo bem tolerado para a obesidade, com efeitos cardiovasculares mínimos. A FDA parece partilhar este ponto de vista, tendo autorizado um programa de ensaios clínicos de Fase 3 para este agente (Bello & Zahner 2009).

3.6 Agonistas Inversos dos Recetores Canabinóides Tipo 1

3.6.1 Rimonabant

Nos últimos anos, os esforços relativamente ao desenvolvimento de fármacos anti-obesidade tem-se focado nos recetores canabinóides-1 (CB1Rs), que são altamente expressos no SNC, nas terminações gástricas autónomas do sistema nervoso periférico e noutras células-chave envolvidas no metabolismo energético do organismo, tais como adipócitos, hepatócitos e miócitos (Bensaid *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2005; Osei-Hyiaman *et al.*, 2008). Foi colocada a hipótese de que os agonistas inversos CB1R atuam diretamente sobre os adipócitos, os hepatócitos, os ilhéus pancreáticos e o músculo esquelético, de forma a mediar efeitos metabólicos (Figura 6) (Pagotto & Pasquali 2005).

O rimonabant foi o primeiro bloqueador seletivo dos recetores canabinóides-1 a ser testado em ensaios clínicos de grande dimensão, tendo sido usado para reduzir o peso corporal e melhorar os fatores de risco cardiometabólicos em indivíduos obesos. Como foi mencionado anteriormente, o rimonabant (Acomplia[®]) foi retirado do mercado pela EMA em 2008, por motivos de segurança, nomeadamente devido a efeitos adversos psiquiátricos.

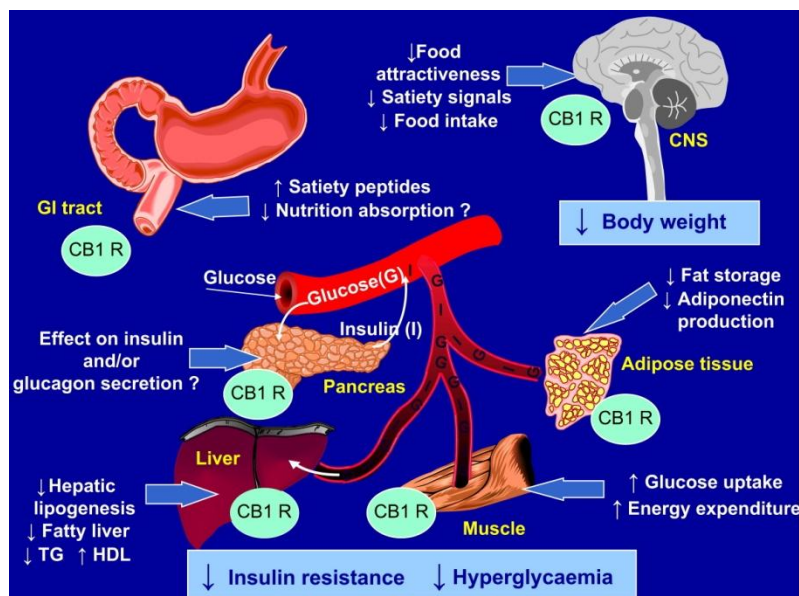


Figura 6: Potenciais mecanismos de ação do rimonabant, um antagonista seletivo dos receptores canabinóides tipo 1 (CB1R), na melhoria do controlo da glucose e de outros fatores de risco em doentes com excesso de peso/obesidade com diabetes mellitus tipo 2. Abreviaturas: **CB1R** - receptores canabinóides tipo 1; **CNS** - sistema nervoso central; **GI** - gastrointestinal; **HDL** - lipoproteínas de alta densidade; **TG** - triglicéridos. A partir de (Scheen 2007), com permissão da Elsevier.

Foi desenvolvido um estudo prospetivo, com dupla ocultação, controlado por placebo, randomizado, com grupos paralelos em dois braços (Atherosclerosis Underlying Development assessed by Intima-media Thickness in patients On Rimonabant/AUDITOR) (O'Leary *et al.*, 2011) com o objetivo de determinar se o tratamento com rimonabant 20 mg poderia reduzir a progressão do espessamento das túnicas íntima e média da carótida (CIMT) ao longo de 30 meses de tratamento em doentes com obesidade abdominal e síndrome metabólica. Concluiu-se que não houve diferença na progressão do CIMT entre os doentes tratados com rimonabant durante 30 meses e os que receberam placebo. No que se refere à segurança deste composto, os resultados deste estudo demonstraram que o rimonabant se correlaciona com um aumento dos sintomas psiquiátricos, doenças do sistema nervoso (*e.g.*, depressão, ansiedade) e distúrbios gastrointestinais. Além disso, o estudo sugere que uma perda de 5% do peso corporal durante um período de tratamento com rimonabant de 30 meses não é suficiente para modificar a progressão da aterosclerose na artéria carótida em indivíduos obesos com síndrome metabólica (O'Leary *et al.* 2011).

Motaghedi *et al.* observaram que a administração de rimonabant pode ser eficaz para a perda de peso em adultos com síndrome de Prader Willi, caracterizada por um aumento de apetite e diminuição no dispêndio de energia, com níveis mais baixos de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), conduzindo à adiposidade. Porém, o rimonabant origina um elevado risco de efeitos adversos psiquiátricos (Motaghedi *et al.*, 2010).

Tratamento Farmacológico da Obesidade

As descobertas de Horder *et al.* foram as primeiras a mostrar que o rimonabant inibe o processo neural de recompensar estímulos alimentares em humanos. Portanto, o rimonabant não só pode promover a perda de peso, como também pode indicar um mecanismo de indução de anedonia (*i.e.*, perda da capacidade de sentir prazer), o que pode aumentar o risco de sintomatologia depressiva observada em uso clínico (Horder *et al.*, 2010).

3.6.2 Taranabant

Foi conduzido um estudo de Fase 3 no sentido de avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade do agonista inverso CB1R taranabant, em combinação com dieta e atividade física, para induzir perda de peso e melhorar o controlo glicémico em doentes diabéticos tipo 2 com excesso de peso e obesidade (≥ 18 e ≤ 75 anos de idade) (Kipnes *et al.*, 2010). Os indivíduos elegíveis para participar no estudo foram homens e mulheres com um IMC entre 27 e 43 kg/m², que não estivessem a tomar qualquer agente anti-hiperglicémico ou a ser tratados com uma dose estável de metformina e sem historial de doença psiquiátrica *major*. Este estudo demonstrou que, comparado com o placebo, o tratamento com taranabant 0.5-, 1- e 2 mg, combinado com dieta e exercício físico, produziu uma perda de peso significativa em indivíduos com DMT2, obesos e com excesso de peso, sendo essa perda de peso dose-dependente. Além disso, melhorou parâmetros glicémicos, tais como a HbA_{1c}, glucose plasmática em jejum e sensibilidade à insulina, ainda que a magnitude destes efeitos benéficos tenha sido modesta (Kipnes *et al.* 2010). No entanto, os resultados foram consistentes com a perceção clínica de que os doentes com DMT2 alcançam geralmente graus menores de perda de peso quer com tratamento farmacológico quer com modificações do estilo de vida do que os doentes sem DMT2. Por outro lado, o perímetro abdominal foi consideravelmente reduzido com todas as doses de taranabant, em comparação com o placebo (Kipnes *et al.* 2010). A redução da gordura visceral está provavelmente relacionada com uma melhoria na resistência à insulina e, conseqüentemente, nos parâmetros glicémicos. O estudo relatou também uma maior incidência de efeitos adversos gastrointestinais, no SNC e psiquiátricos em todos os grupos tratados com taranabant, quando comparados com o grupo placebo, o que é consistente com os efeitos adversos observados com o rimonabant. Além disso, observou-se que o aumento de efeitos adversos psiquiátricos foi dose-dependente (Kipnes *et al.* 2010).

Embora o taranabant e o rimonabant sejam diferentes a nível estrutural, têm perfis de efeitos adversos semelhantes, o que apoia o conceito de que esses efeitos adversos são baseados no mecanismo de ação. Foi, deste modo, concluído que o tratamento com taranabant, comparado com o placebo, conjugado com dieta e atividade física, produziu uma diminuição modesta no peso corporal e melhoria nos parâmetros glicémicos em indivíduos com DMT2, com excesso de peso e obesos. Apesar do potencial de perda de peso do taranabant ser positivo, o desenvolvimento deste fármaco para o tratamento da obesidade foi

Tratamento Farmacológico da Obesidade

abandonado durante os ensaios clínicos de Fase 3, devido aos seus efeitos adversos inaceitáveis (Ioannides-Demos *et al.* 2011).

3.6.3 CP-945,598

O CP-945,598 é um antagonista derivado de purinas, que exibe potência subnanomolar nos recetores CB1R em humanos e reduz a ingestão de alimentos e o gasto de energia em ratos (Griffith *et al.*, 2009). Aronne *et al.* conduziram três ensaios clínicos de Fase 3, de modo a avaliar a eficácia e a segurança do CP-945,598 no tratamento de doentes com excesso de peso e obesidade diabéticos e não diabéticos (Aronne *et al.*, 2011). Após 1 ano, mais de 40% dos doentes não diabéticos alcançaram uma perda de peso de 5% e um terço dos participantes diabéticos obtiveram uma perda de peso de 5%, tendo a redução do peso corporal sido dose-dependente (Aronne *et al.* 2011). Os efeitos adversos observados foram diarreia, náusea, nasofaringite, cefaleia, ansiedade, pensamentos suicidas e depressão. Nos participantes com DMT2 bem controlada, a combinação de estilos de vida e CP-945,598 produziu melhorias significativas no controlo glicémico (Aronne *et al.* 2011).

A 3 de novembro de 2008, antes da conclusão dos estudos de Fase 3, com 2 anos de duração, a *Pfizer*, como patrocinador, decidiu descontinuar os três ensaios e o programa de desenvolvimento do CP-945,598. A decisão foi baseada na mudança das perspetivas reguladoras no que concerne ao perfil benefício-risco dos fármacos relacionados com o recetor CB1R e nas prováveis dificuldades em obter aprovação para os mesmos. Nos três ensaios clínicos, a maioria dos doentes completou um ano de tratamento com CP-945,598 (Aronne *et al.* 2011).

3.7 Hormonas Anorexigénicas Gastrointestinais

Nos últimos anos, o conhecimento acerca dos mecanismos envolvidos no controlo do apetite aumentou. O estado pós-prandial imediato é acompanhado por alterações hormonais, que incluem:

- i) Uma redução nas concentrações da hormona orexigénica *greлина*;
- ii) Um aumento nos níveis de péptidos anorexigénicos, tais como o *péptido tirosina-tirosina (PYY)*, o *glucagon-like peptide-1 (GLP-1)* e a *oxintomodulina* (Chaudhri *et al.*, 2006).

Todas estas hormonas atuam no hipotálamo, desempenhando um papel regulador importante na mediação da fome, da saciedade e do aporte energético (Figura 7) (Chaudhri *et al.* 2006). O GLP-1 exerce também um efeito de incretina sobre a síntese e a secreção de insulina, que pode ser responsável pela resposta insulinérgica pós-prandial (Holst 2007).

Tratamento Farmacológico da Obesidade

A *grelina* é uma hormona peptídica, secretada predominantemente pelo fundo gástrico, sendo o ligando endógeno do recetor dos secretagogos da hormona de crescimento (GH) (Ariyasu *et al.*, 2001; Wren *et al.*, 2001). Consequentemente, estimula a secreção de GH, para além de exercer um potente efeito orexigénico ao atuar nos neurónios do núcleo hipotalâmico arqueado (Figura 7) (Chaudhri *et al.* 2006). As concentrações de grelina aumentam em jejum, diminuindo após as refeições (Cummings *et al.*, 2001).

Por outro lado, o PYY e o GLP-1 são péptidos anorexigénicos, secretados pelas células L do trato gastrointestinal, maioritariamente após a ingestão de alimentos (Figura 7) (Batterham *et al.*, 2007). Os recetores do GLP-1 e do PYY são expressos em muitas regiões do cérebro, mais concretamente no núcleo arqueado e noutras regiões hipotalâmicas envolvidas na regulação da ingestão de alimentos. O GLP-1 e o PYY inibem também a motilidade e a secreção gastrointestinal, atuando assim como enterogastronas e mediando o mecanismo de “travão ilíaco” (Holst 2007; Hameed *et al.*, 2009). De Silva *et al.* demonstraram que a coadministração de PYY e de GLP-1 (através de uma infusão combinada) a indivíduos saudáveis em jejum produz reduções no subsequente aporte de energia e na atividade cerebral nas áreas que controlam o apetite, de um modo semelhante às fisiologicamente observadas após as refeições (De Silva *et al.*, 2011). Os autores utilizaram a ressonância magnética imagiológica (MRI) funcional dependente dos níveis sanguíneos de oxigénio (BOLD) para determinar de que modo o PYY e o GLP-1 modulam a atividade cerebral em humanos. Estes estudos revelaram que a ação combinada das hormonas anorexigénicas gastrointestinais PYY e GLP-1 no cérebro pode explicar o estado de saciedade após as refeições (De Silva *et al.* 2011).

Kokkinos *et al.* investigaram se a ingestão da mesma refeição a velocidades diferentes produz diferentes respostas pós-prandiais da grelina, do PYY e do GLP-1, de forma a averiguar a veracidade da crença de que comer depressa pode causar aumento de peso (Kokkinos *et al.*, 2010). Foram consumidas duas refeições idênticas em duas sessões de diferente duração pelos mesmos indivíduos saudáveis, tendo-se avaliado a resposta pós-prandial das hormonas mencionadas ao longo de 210 minutos. Além disso, foram completadas escalas visuais para as sensações subjetivas de fome e saciedade (enfartamento) em cada sessão. Os resultados sugeriram que comer a um ritmo fisiologicamente moderado produz uma maior resposta dos péptidos anorexigénicos gastrointestinais do que comer muito depressa, dado que as concentrações de PYY e GLP-1 foram maiores após refeições de 30 minutos do que após refeições de 5 minutos, favorecendo a saciedade mais precoce. Concluiu-se, assim, que comer a um ritmo muito rápido conduz a uma resposta mais fraca por parte das hormonas anorexigénicas gastrointestinais (Kokkinos *et al.* 2010). Os níveis de pico do PYY e do GLP-1 são influenciados tanto pela quantidade de calorias como pela composição dos alimentos consumidos. Em comparação com as calorias equivalentes das dietas proteicas e de carboidratos, a gordura constitui um estímulo mais potente para a secreção de PYY. O

Tratamento Farmacológico da Obesidade

principal estímulo para a secreção de GLP-1 é a ingestão de nutrientes, tais como glucose, ácidos gordos e fibras (Brubaker & Anini 2003; Perez-Tilve *et al.*, 2006; Wang 2011).

A *leptina* é uma neurohormona secretada principalmente pelos adipócitos e desempenha um papel importante na regulação da ação da insulina e da homeostasia energética a longo prazo (Figura 5). A obesidade está associada à resistência a muitos dos efeitos metabólicos da leptina, levando à noção de que a resistência à leptina é uma causa da resistência à insulina associada à obesidade (Friedman 2009). A deficiência de leptina produz um aumento no peso corporal e na resistência à insulina, com consequências a nível do metabolismo da glucose (Farooqi & O'Rahilly 2009). Sabe-se que a terapia de substituição com leptina melhora a sensibilidade à insulina em pessoas com deficiência de leptina (Oral *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2006).

A *amilina* é cosecretada com a insulina pelas células β -pancreáticas e, à semelhança do GLP-1, inibe a secreção de glucagon, atrasa o esvaziamento gástrico, reduz o apetite e, conseqüentemente, o consumo de alimentos em humanos (Figure 5) (Woods *et al.*, 2006; Cummings & Overduin 2007). A amilina pode, assim, atuar como um importante regulador da homeostasia pós-prandial da glucose (Weyer *et al.*, 2001). *In vitro*, forma amilóide e sofre uma mudança conformacional, que produz perda de atividade biológica (Goldsbury *et al.*, 2000; Higham *et al.*, 2000). Contudo, o estudo de análogos da amilina humana mostrou que a substituição da alanina e da serina nas posições 25, 28 e 29, dando origem à pramlintida, promove a estabilidade em solução e permite a conservação da atividade biológica (Figura 7)(Janes S. 1996). Conseqüentemente, as respostas ao novo fármaco pramlintida forneceram conhecimentos acerca da biologia da amilina, uma vez que ambos têm o mesmo mecanismo de ação. Asmar *et al.* investigaram se a amilina contribui para os efeitos do GLP-1 no esvaziamento gástrico, no apetite e no consumo de alimentos, tendo concluído que o GLP-1 exerce o seu efeito na motilidade intestinal, no apetite, no consumo de alimentos e na secreção de glucagon diretamente, não dependendo da amilina (Asmar *et al.*, 2010). No entanto, a amilina pode também contribuir para alguns destes efeitos em indivíduos saudáveis (Asmar *et al.* 2010).

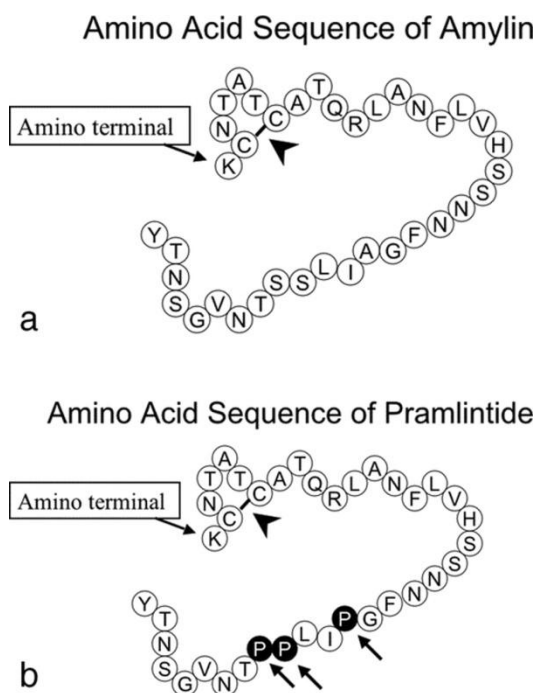


Figura 7: Sequências de aminoácidos da amilina (a) e da pramlintida (b).

Lee *et al.* observaram uma relação entre os baixos níveis de amilina e o apetite excessivo em crianças com a síndrome de Prader-Willi, a causa genética mais comum da obesidade, que é caracterizada por hipotonia neonatal, atraso mental, comportamento anormal, hipoinsulinemia relativa e apetite excessivo com obesidade massiva progressiva (Holm *et al.*, 1993; Lee *et al.*, 2011). Os resultados deste estudo demonstraram que a concentração plasmática de amilina se correlaciona com os níveis de insulina plasmáticos em crianças com síndrome de Prader-Willi. Além disso, sugeriram um aumento retardado nos níveis de amilina após administração oral de glicose (consistindo em glicose numa dose de 1,75 g/kg de peso corporal de manhã após um jejum noturno de 10 a 12 horas) (Lee *et al.* 2011).

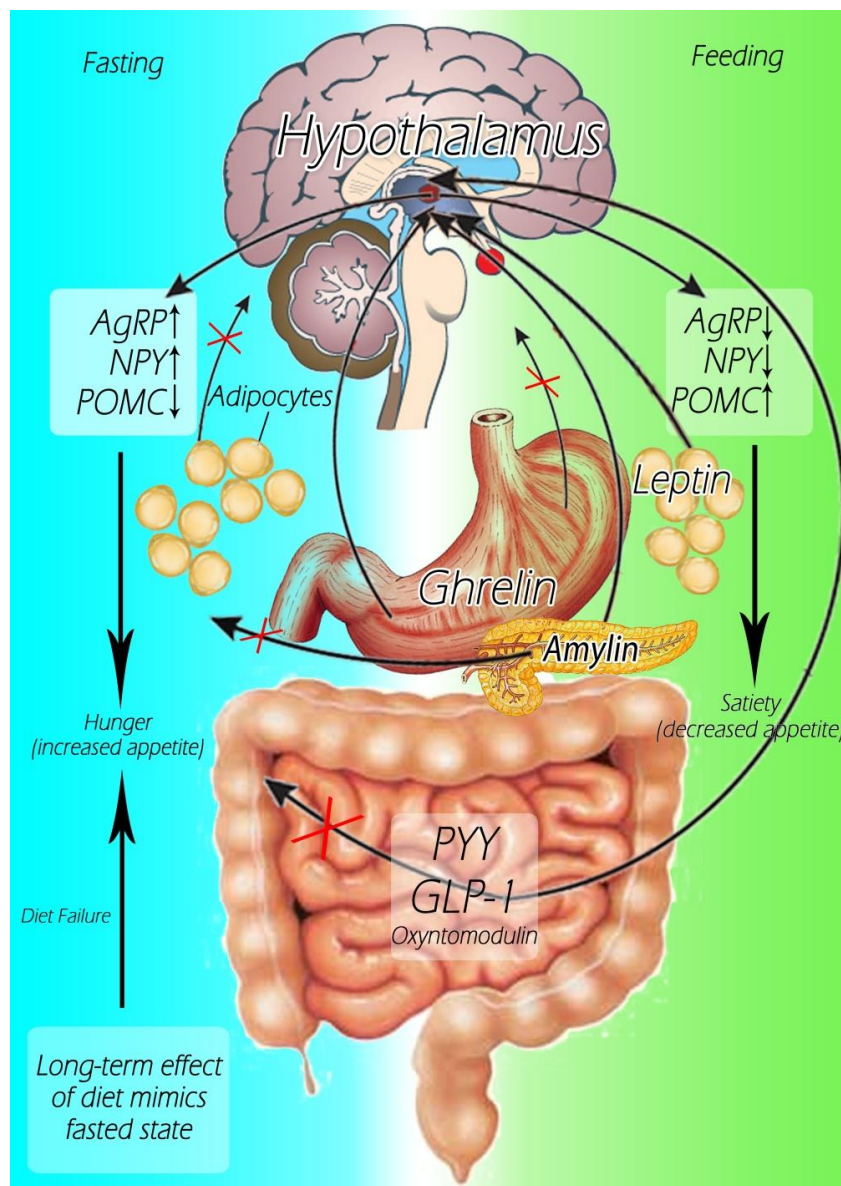


Figura 8: Ação das hormonas orexigénicas e anorexigénicas nos estados de jejum e pós-prandial. Abreviaturas: **AgRP** - proteína agouti-related; **GLP-1** - glucagon-like peptide-1; **NPY** - neuropeptídeo Y; **PYY** - péptido tirosina-tirosina; **POMC** - pro-ópiomelanocortina.

3.7.1 Agonistas dos Recetores do GLP-1

O péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) é uma hormona incretina⁶ secretada pelas células enteroendócrinas L, que aumenta a secreção de insulina após a ingestão oral de uma refeição (Holst 2007). Os carboidratos e os lípidos são os secretagogos mais potentes para a libertação de GLP-1 (Pilichiewicz *et al.*, 2007).

⁶ As incretinas são substâncias produzidas pelo pâncreas e pelos intestinos e que regulam o metabolismo da glucose. Compreendem a insulina, o glucagon, a amilina, o GLP-1 e o GIP.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

A resposta das incretinas após as refeições está comprometida em doentes com DMT2, devido a uma resistência ao péptido insulínico dependente da glucose (GIP) que não pode ser compensada pelo GLP-1 endógeno. Foram desenvolvidas duas classes terapêuticas à base de incretinas, no sentido de compensar a curta semi-vida do GLP-1: os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (gliptinas), que aumentam os níveis endógenos do GLP-1 plasmático e do GIP, e os agonistas do recetor do GLP-1 resistentes à DPP-4 (liraglutido, exenatido) (Vilsboll & Garber 2012). Em ensaios clínicos de Fase 3, agentes de ambas as classes terapêuticas à base de incretinas mencionadas produziram melhorias no controlo glicémico em doentes com DMT2 (Vilsboll & Garber 2012); contudo, a eficácia é superior com agonistas dos recetores do péptido semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs), que adicionalmente promovem a perda de peso, reduzindo a pressão arterial sistólica e melhorando a função das células-β.

Os agonistas dos recetores do péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RAs) *liraglutido* e *exenatido* (ou exendina-4) melhoram o controlo glicémico ao estimular a libertação de insulina por parte das células-β pancreáticas, dependendo da concentração de glucose. Os recetores do GLP-1 não existem apenas no pâncreas. Dados de ensaios pré-clínicos e clínicos sugerem que a terapia com GLP-1 RAs está associada a vários efeitos benéficos, incluindo melhoria da função das células-β, da pressão arterial sistólica e do peso corporal. Estes efeitos são particularmente vantajosos para doentes com DMT2, uma vez que a maioria é afetada por disfunção das células-β, obesidade e hipertensão (Vilsboll & Garber 2012).

O liraglutido (Victoza®) está atualmente aprovado pela FDA e pela EMA como agente anti-hiperglicémico em adultos com DMT2. O tratamento com a dose de 1,8 mg resultou na perda de $2,0 \pm 0,3$ kg do peso inicial após 26 semanas, enquanto que a alteração de peso com o placebo variou de uma perda de peso de 1,5 kg a um ganho de peso de 0,6 kg ao fim do referido tempo (Zinman *et al.*, 2009). No entanto, o liraglutido causa tumores relacionados com a dose nas células C da tiróide em roedores, estando por isso contraindicado em doentes com história pessoal ou familiar de carcinoma medular da tiróide, embora não se saiba se o liraglutido causa tumores das células C em humanos (FDA 2012f). Os efeitos adversos registados mais frequentemente durante o tratamento com o liraglutido foram eventos gastrointestinais, nomeadamente náusea, diarreia e vómitos (FDA 2012f). Outros efeitos adversos registados foram: pancreatite, hipoglicémia, quando o liraglutido foi usado com um secretagogo de insulina ou com insulina, reações de hipersensibilidade, cefaleia e formação de anticorpos anti-liraglutido (FDA 2012d).

Presentemente, os principais efeitos adversos do GLP-1 e dos GLP-1 RAs parecem ser eventos gastrointestinais transitórios. Foi também sugerido um papel protetor cardiovascular para o GLP-1 em estudos clínicos de Fase 3, apoiando a hipótese de que os GLP-1 RAs podem baixar o risco de eventos cardiovasculares em doentes com DMT2. Nesses estudos, os doentes com DMT2 tratados com liraglutido exibiram níveis reduzidos de lípidos, bem como níveis

Tratamento Farmacológico da Obesidade

diminuídos de biomarcadores de risco cardiovascular, incluindo o inibidor do ativador do plasminogénio-1 (PAI-1), o péptido natriurético cerebral (BNP) e a hs-CRP (-7,6%, -11,9% e -23.1%, respetivamente) (Vilsboll & Garber 2012). A FDA exige que os fabricantes de medicamentos destinados ao tratamento da DMT2 realizem estudos de segurança clínica a longo prazo em doentes com risco de desenvolver doença cardiovascular (US Department of Health and Human Services 2007).

O exenatido (Byetta[®]) está aprovado pela FDA e pela EMA como adjuvante à dieta e ao exercício físico para melhorar o controlo glicémico em adultos com DMT2 (FDA 2009; EMA 2012). Foi conduzido um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos do exenatido no peso corporal e na tolerância à glucose em indivíduos obesos não diabéticos com tolerância à glucose normal ou diminuída ou com distúrbios na glucose em jejum, submetendo doentes obesos ao exenatido ou a um placebo, com intervenção simultânea no estilo de vida, durante 24 semanas (Rosenstock *et al.*, 2010). Os doentes tratados com exenatido perderam $5,1 \pm 0,5$ kg do peso inicial *versus* $1,6 \pm 0,5$ kg com o placebo. A diferença em relação ao placebo na percentagem de redução do peso foi de $-3,3 \pm 0,5\%$ ($P < 0,001$). Observou-se que o exenatido, em combinação com modificações no estilo de vida, reduziu o aporte calórico, tendo produzido uma maior perda de peso do que as modificações de estilo de vida apenas (diferença do tratamento, -3,3%), com melhoria na tolerância à glucose em indivíduos com distúrbio na tolerância à glucose ou na glucose em jejum. Consequentemente, alguns autores especularam que o exenatido, juntamente com modificações no estilo de vida, apresenta potencial como tratamento da obesidade em indivíduos com elevado risco de desenvolver DMT2 (Bradley *et al.*, 2012). Contudo, a eficácia da perda de peso dos agonistas do GLP-1 não vai de encontro aos padrões da FDA e os mesmos não são bem tolerados para uso a longo prazo, uma vez que causam náusea e diarreia. De facto, a náusea foi observada em 25% dos indivíduos tratados com exenatido e em 4% dos indivíduos que receberam placebo, tendo a diarreia sido observada em 14% e 3% dos indivíduos tratados com exenatido e placebo, respetivamente (Rosenstock *et al.* 2010).

A *oxintomodulina* é outra hormona gastrointestinal e agonista dos recetores do GLP-1, que é libertada do intestino delgado após cada refeição proporcionalmente ao aporte calórico. Estudos demonstraram que a administração de oxintomodulina sintética reduz o apetite, sugerindo que a oxintomodulina endógena transmite ao cérebro sinais de uma sensação de saciedade ou “enfartamento” após as refeições (Wynne 2007). Wynne *et al.* demonstraram que a oxintomodulina reduz o aporte e aumenta o dispêndio de energia, resultando num balanço energético negativo. Estes dados apoiam o seu papel como potencial terapêutica anti-obesidade (Wynne *et al.*, 2006). Field *et al.* desenvolveram um estudo no sentido de investigarem se os efeitos anoréticos do PYY, um agonista dos recetores Y_2 , e da oxintomodulina, um agonista dos recetores do GLP-1, são aditivos (Field *et al.*, 2010). À semelhança do PYY, a oxintomodulina é secretada pelas células intestinais L após as refeições. Observou-se que uma infusão combinada de PYY e oxintomodulina produz um

Tratamento Farmacológico da Obesidade

efeito anorético aditivo em pessoas com peso excessivo e obesas, reduzindo a ingestão de alimentos. Além disso, este e outros estudos sugerem que a coadministração de um agonista dos recetores Y_2 e de um agonista dos recetores do GLP-1 pode constituir uma importante estratégia de tratamento da obesidade, embora sejam necessários mais estudos (Field *et al.* 2010).

3.7.2 Fármacos Amilinomiméticos

Como foi referido anteriormente, a *pramlintida* é um análogo sintético da amilina humana, que é secretada pelas células B pancreáticas em resposta às refeições, reduz o apetite e a ingestão de alimentos, produzindo assim perda de peso (Lutz 2006). A pramlintida (Symlin[®]) está atualmente aprovada nos EUA como agente anti-hiperglicémico para doentes com diabetes mellitus como terapêutica adjuvante à insulina à hora das refeições, encontrando-se em investigação como potencial tratamento da obesidade (Aronne *et al.*, 2007).

Um estudo aleatorizado e controlado por placebo, realizado em 2010, investigou a eficácia e a segurança da monoterapia com pramlintida ou em associação com a fentermina ou a sibutramina, em combinação com modificação do estilo de vida (Aronne *et al.*, 2010). Foi registada uma maior perda de peso tanto com a pramlintida + fentermina ($11,3 \pm 0,9\%$) como com a pramlintida + sibutramina ($11,1 \pm 1,1\%$) do que com a pramlintida ($3,7 \pm 0,7\%$) ou o placebo apenas ($2,2 \pm 0,7\%$), o que confirma o potencial de ambas as associações como tratamento da obesidade. No que diz respeito à perda de peso categórica, uma perda de peso $\geq 5\%$ foi alcançada por 78% dos sujeitos submetidos ao tratamento pramlintida + sibutramina e por 82% dos sujeitos tratados com a associação pramlintida + fentermina. Para ambos os tratamentos de combinação, estas percentagens foram significativamente maiores ($P < 0,001$) do que a percentagem de sujeitos que alcançou uma perda de peso $\geq 5\%$ com um placebo (28%) ou com pramlintide apenas (36%). No entanto, foi observada uma maior redução na pressão arterial com o placebo e com a pramlintida do que com as terapêuticas de combinação, que produziram geralmente uma elevação na pressão arterial diastólica e na frequência cardíaca (Aronne *et al.* 2010). Este é um aspeto preocupante, devido ao risco cardiometabólico tipicamente elevado em indivíduos obesos. Não se observou um aumento na pressão sistólica no grupo tratado com pramlintida + sibutramina, ao contrário do que se observara anteriormente com sibutramina em monoterapia. Ambos os tratamentos de combinação melhoraram os níveis de colesterol total e HDL, bem como os níveis de triglicéridos. Por outro lado, a associação pramlintida + fentermina melhorou os níveis de colesterol LDL. O efeito adverso mais frequentemente observado com a pramlintida em monoterapia foi náusea, que desapareceu geralmente com o tempo. A incidência de efeitos adversos psiquiátricos foi baixa, tendo a combinação produzido uma redução no *subscore* de

Tratamento Farmacológico da Obesidade

depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), um questionário destinado a uma auto-avaliação do humor (Aronne *et al.* 2010).

Smith *et al.* demonstraram que o tratamento com pramlintida reduz a ingestão diária de alimentos (incluindo a ingestão de *fast food*) e o tamanho das refeições, para além de melhorar o controlo percebido do ato de comer em indivíduos obesos e de reduzir as tendências alimentares compulsivas (Smith *et al.*, 2007). O distúrbio alimentar compulsivo é uma psicopatologia caracterizada por episódios frequentes e persistentes de alimentação compulsiva com a sensação de perda de controlo devido à ausência de comportamentos compensatórios regulares (Wilson *et al.*, 2010).

Dado que o controlo neurohormonal do peso corporal envolve uma interação entre os sinais adiposos de longo prazo (*e.g.*, leptina, insulina) e os sinais de saciedade de curto prazo (*e.g.*, amilina, PYY, GLP-1, colecistocinina), Ravussin *et al.* avaliaram o efeito do antagonismo amilina/leptina na perda de peso, utilizando pramlintida e metreleptina (Ravussin *et al.*, 2009). Foi desenvolvido um estudo randomizado, com dupla ocultação, controlado por um fármaco ativo, com 24 semanas de duração, em doentes obesos ou com sobrepeso (Ravussin *et al.* 2009). A combinação pramlintida + metreleptina produziu uma maior perda de peso ($-12,7 \pm 0,9\%$) durante as primeiras 20 semanas do estudo do que a monoterapia com pramlintida ($-8,4 \pm 0,9\%$; $P < 0,001$) ou com metreleptina ($-8,2 \pm 1,3\%$; $P < 0,01$), demonstrando o sinergismo entre os dois fármacos. Os efeitos adversos mais frequentes foram náusea ligeira a moderada e reações no local de injeção. Contudo, este estudo não esclareceu o(s) mecanismo(s) para o aumento de peso corporal observado, ainda que os resultados apoiem o futuro desenvolvimento da pramlintida/metreleptina como tratamento farmacológico da obesidade (Ravussin *et al.* 2009).

3.8. Metformina

Atualmente não existem medicamentos aprovados pela FDA para tratar a obesidade em crianças com idade inferior a 12 anos. A metformina está aprovada pela FDA para o tratamento da DMT2 em crianças com idade igual ou superior a 10 anos, tendo recebido atenção graças ao seu potencial uso com finalidade de controlo de peso em crianças (August *et al.*, 2008). Suprime a produção hepática de glucose e, a doses mais altas, melhora a sensibilidade periférica à insulina (Cigolini *et al.*, 1984; DeFronzo *et al.*, 1991). Está provado que a metformina diminui o consumo de alimentos, estabiliza o peso e pode induzir pequenas perdas de peso em adultos diabéticos e não diabéticos (Munro *et al.*, 1969; Lee & Morley 1998; UK Prospective Diabetes Study Group 1998). Yanovski *et al.* estudaram os efeitos da metformina em crianças obesas resistentes à insulina com idades compreendidas entre 6 e 12 anos, tendo concluído que o tratamento com metformina produz uma redução modesta no peso corporal e na adiposidade, embora melhore a homeostasia da glucose em crianças

Tratamento Farmacológico da Obesidade

obesas (Yanovski *et al.*, 2011). A metformina pode também ser útil para contrariar o ganho de peso observado em crianças que tomam medicamentos psicotrópicos atípicos. No entanto, a cessação da terapêutica com metformina pode conduzir a hiperinsulinémia *rebound* e a um ganho rápido de peso (Morrison *et al.*, 2002). No que se refere aos efeitos laterais da metformina, os mais comuns são náusea, flatulência, edema e diarreia, sendo todos eles habitualmente resolvidos. A metformina não deve ser utilizada em insuficientes renais nem com contraste intravenoso. É fortemente recomendada uma suplementação multivitamínica (August *et al.* 2008).

Ghandi *et al.* desenvolveram um estudo para comparar os efeitos da metformina e do orlistato em mulheres obesas com a síndrome do ovário poliquístico e concluíram que a metformina e o orlistato produzem reduções semelhantes no peso corporal, no IMC e no perímetro abdominal. Além disso, a metformina causou uma redução significativa nos triglicéridos plasmáticos e uma maior taxa de ovulação que o orlistato, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (Ghandi *et al.*, 2011).

Por sua vez, Wiegand *et al.* estudaram o efeito da terapêutica com metformina em adolescentes obesos e resistentes à insulina, tendo chegado à conclusão de que a metformina e a modificação do estilo de vida melhoraram a sensibilidade à insulina, embora não tenham produzido perda de peso (Wiegand *et al.*, 2010). Curiosamente, foi registada uma maior prevalência de efeitos laterais no grupo placebo do que no grupo que recebeu metformina, mostrando o quão importante pode ser a crença nos efeitos terapêuticos, uma vez que aumenta a motivação para adotar um estilo de vida saudável (Wiegand *et al.* 2010).

3.9 Outros Possíveis Tratamentos em Investigação

O *baclofeno*, um agonista dos recetores B do ácido γ -aminobutírico (GABA_B), demonstrou reduzir o peso corporal mais de 2% (peso inicial: 93,3 ± 9,8 kg; 12 semanas: 91,7 ± 10,3 kg, P < 0,05) e o perímetro abdominal mais de 2 cm em 5 de 10 indivíduos, não se tendo observado efeitos adversos em doentes obesos (Arima & Oiso 2010). Embora os efeitos anti-obesidade registados tenham sido ligeiros, o baclofeno pode vir a ser um novo fármaco anti-obesidade em humanos.

A *lactoferrina* é uma glicoproteína ligante de ferro, que está presente no leite materno em concentrações elevadas. É multifuncional, possuindo potencial antibacteriano, antiviral, imunoestimulador, antioxidante e preventivo do cancro (Tomita *et al.*, 1991; Harmsen *et al.*, 1995; Zimecki *et al.*, 1998; Shoji *et al.*, 2007). A lactoferrina é considerada segura, pelo facto de ser ingerida pelos lactentes a partir do leite materno, tendo sido aprovada como aditivo alimentar no Japão. Ono *et al* demonstraram que a ingestão de lactoferrina com revestimento entérico durante 8 semanas pode reduzir a gordura visceral, o peso corporal (-1,5 kg, + 1,0 kg

Tratamento Farmacológico da Obesidade

que o placebo), o IMC e o perímetro abdominal tanto em homens como em mulheres, sem necessidade de modificações do estilo de vida (Ono *et al.*, 2010). A lactoferrina tem, portanto, potencial para prevenir a obesidade e diminuir o risco de síndrome metabólica.

A Figura 9 fornece uma visão geral de todos os fármacos atualmente aprovados para o tratamento da obesidade, quer a curto quer a longo prazo (a verde), dos novos fármacos presentemente registados em ensaios clínicos atualmente a decorrer e também daqueles que já foram retirados do mercado (a vermelho).

A Tabela 3 resume a perda de peso média (expressa em termos de percentagem ou de quilogramas, conforme disponível) dos fármacos atualmente disponíveis para o tratamento a longo prazo da obesidade e dos candidatos a fármacos que demonstraram maior eficácia nos ensaios clínicos. Esta tabela menciona também os principais efeitos benéficos e adversos de cada um dos fármacos anti-obesidade, permitindo comparar a sua eficácia e segurança.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

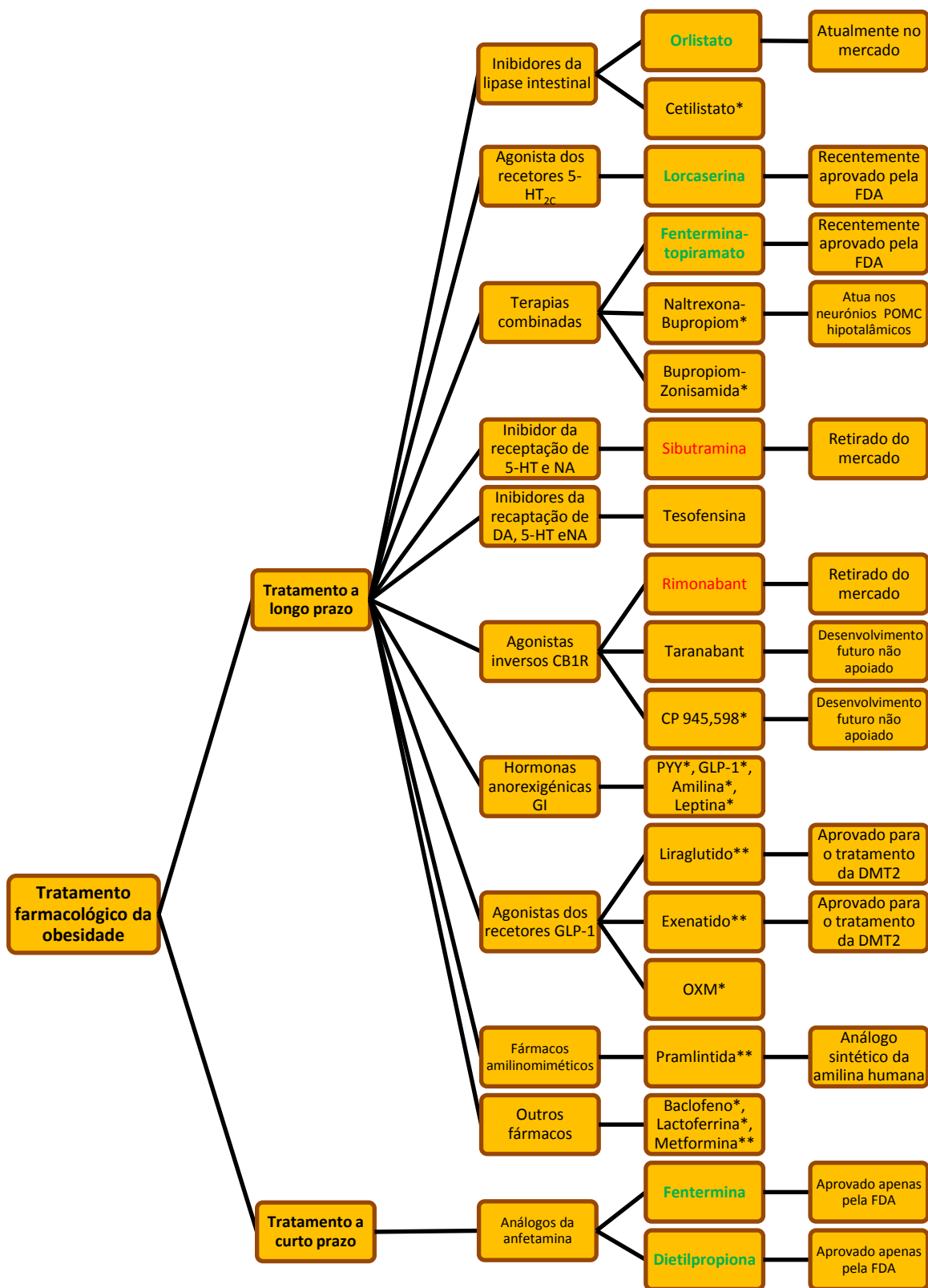


Figura 9: Tratamento farmacológico da obesidade a curto e a longo prazo. Abreviaturas: **5-HT** - serotonina; **CB1R** - receptores canabinóides-1; **DA** - dopamina; **DMT2** - diabetes mellitus tipo 2; **FDA** - United States Food and Drug Administration; **GLP-1** - péptido semelhante ao glucagon-1; **NA** - noradrenalina; **OXM** - oxintomodulina; **PYY** - péptido tirosina-tirosina; **POMC** - pro-ópiomelanocortina. *em investigação (ensaios clínicos); **efeitos anti-obesidade em investigação.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Tabela 3: Resumo dos benefícios e dos riscos dos fármacos anti-obesidade atualmente aprovados e dos potenciais fármacos anti-obesidade em investigação. Abreviaturas: CRP - Proteína C-reativa.

Fármaco	Perda de peso média	Perda de peso com placebo	Outros efeitos positivos	Efeitos adversos
Orlistato	5,9%	2,3%	Melhoria da maioria dos fatores de risco cardiovascular e da CRP.	Aumento da flatulência. Incontinência fecal. Diarreia.
Lorcaserina	5,8% (Perda de peso categórica de 47,5%)	2,2%	Redução do aporte de energia e do apetite. Melhoria dos marcadores inflamatórios e de doença cardiovascular.	Cefaleia, fadiga, tonturas, náusea, boca seca, obstipação. Distúrbios na atenção e na memória. Risco de efeitos teratogénicos.
Fentermina 7.5 + Topiramato 46	7,8% (Perda de peso categórica de 62%)	1,2%	Melhoria das variáveis cardiometabólicas.	Efeitos adversos psiquiátricos e cognitivos. Risco de efeitos teratogénicos.
Fentermina 15 + Topiramato 92	9,8% (Perda de peso categórica de 70%)	1,2%		
Cetilistato	4,32 kg	2,86 kg	Melhoria no controlo glicémico.	Efeitos gastrointestinais ligeiros ou moderados.
Naltrexona 16 + Bupropiom	6,7%	1,8%	Melhoria nos fatores de risco cardiometabólicos na resistência à insulina.	Náusea, obstipação, ansiedade, aumento da pressão arterial.
Naltrexona 32 + Bupropiom	8,1%	1,8%		
Zonisamida 120 + Bupropiom	6,1%	1,4%	Redução do apetite. Aumento do gasto de energia.	Cefaleia, náusea, insónia.
Zonisamida 360 + Bupropiom	7,5%	1,4%		
Tesofensina	7,2 ± 6,7 kg	1,8 kg	Redução do apetite, da gordura corporal e do perímetro abdominal.	Aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.
Liraglutido	2,0 ± 0,3 kg	1,5 kg	Melhoria do controlo glicémico e da pressão sistólica.	Náusea, diarreia, vômitos.
Exenatido	5,1 ± 0,5 kg	1,6 ± 0,5 kg	Melhoria do controlo glicémico e da pressão sistólica.	Náusea, diarreia.
Pramlintida	3,7 ± 0,7%	2,2 ± 0,7%	Redução do comportamento alimentar compulsivo e da pressão arterial.	Náusea.
Baclofeno	> 2%	Informação não disponível	Diminuição do perímetro abdominal.	Não observados.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

A Figura 10 resume a avaliação de doentes com sobrepeso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) e com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), bem como o tratamento farmacológico e medidas de tratamento não farmacológico, tendo em conta os fármacos anti-obesidade atualmente aprovados na Europa (pela EMA) e nos EUA (pela FDA).

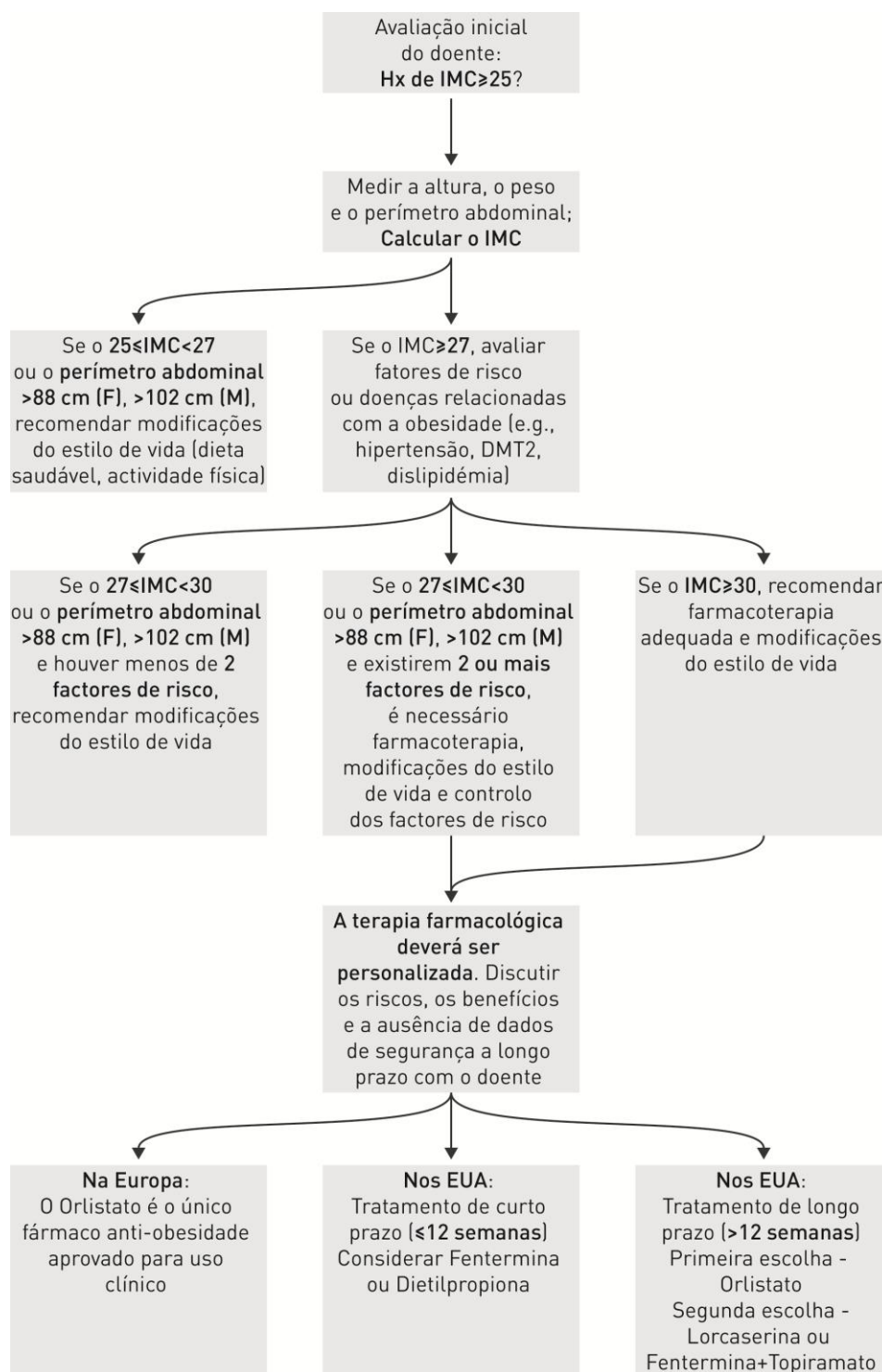


Figura 10: Algoritmo para avaliação e tratamento de doentes com sobrepeso e com obesidade. Abreviaturas: DMT2 - diabetes mellitus tipo 2; EUA - Estados Unidos da América; F - sexo feminino; Hx - historial; IMC - índice de massa corporal; M - sexo masculino.

4 Conclusões

A obesidade é uma doença crónica e um importante fator de risco de doenças cardiovasculares e metabólicas, tais como a DMT2. Uma vez que as intervenções no estilo de vida raramente resultam numa perda de peso a longo prazo, a farmacoterapia é um importante adjuvante às medidas de estilo de vida para melhorar a indução e a manutenção da perda de peso.

O orlistato foi até recentemente o único tratamento farmacológico a longo prazo da obesidade disponível no mercado, dado que o rimonabant e a sibutramina foram retirados em 2008 e 2010, respetivamente, devido a efeitos adversos psiquiátricos e cardiovasculares sérios. A lorcaserina (Belviq®) e a associação fentermina + topiramato (Qsymia™) foram recentemente aprovada pela FDA, em junho e julho de 2012, respetivamente. Considerando os fármacos atualmente disponíveis no mercado farmacêutico, o orlistato é o único cujo mecanismo de ação não envolve o SNC, mas sim a inibição da lipase gastrointestinal. A lorcaserina ativa os recetores 5-HT_{2C}, suprimindo assim o apetite. O Qsymia™ é uma associação de fentermina, um fármaco libertador de noradrenalina, e de topiramato, um fármaco antiepilético que também apresenta propriedades de perda de peso. Todos estes fármacos requerem uma combinação com mudanças no estilo de vida (dieta hipocalórica, atividade física), de modo a apresentar eficácia. Entre os fármacos que se encontram em ensaios clínicos de Fase 3, não tendo ainda sido aprovados, os que parecem mais promissores são o cetilistato, cujo mecanismo de ação é idêntico ao do orlistato; o Contrave®, uma associação de naltrexona e bupropiom que atua nos neurónios POMC hipotalâmicos; a tesofensina, um inibidor da recaptção de monoaminas; e os agonistas do GLP-1, como o liraglutido e o exenatido, que exercem um efeito anorexigénico e podem ser úteis para doentes obesos com DMT2. Contudo, o Contrave®, o liraglutido e a tesofensina revelaram efeitos laterais a nível cardiovascular nos ensaios clínicos, o que levou a FDA a não os aprovar ainda. No que se refere aos agonistas inversos dos recetores CB1, os ensaios clínicos não apoiaram o futuro desenvolvimento do taranabant nem do CP 945,598, devido aos seus efeitos adversos psiquiátricos, semelhantes aos do rimonabant. A pramlintida, um análogo sintético da amilina humana atualmente aprovado para o tratamento da DMT2, produziu também uma perda de peso significativa em ensaios clínicos, tendo mostrado uma baixa incidência de efeitos adversos psiquiátricos. A lactoferrina com revestimento entérico parece ser um tratamento promissor, pelo facto de não requerer mudanças no estilo de vida. O baclofeno pode também constituir uma nova terapêutica anti-obesidade, uma vez que reduz o peso corporal e não apresenta efeitos adversos registados. No que concerne ao tratamento a curto prazo da obesidade, a fentermina e a dietilpropiona são atualmente as duas opções farmacológicas disponíveis nos EUA, tendo sido retirados do mercado da UE.

Concluindo, devido às opções atualmente disponíveis para o tratamento farmacológico da obesidade serem limitadas, torna-se imprescindível desenvolver novos compostos que sejam

Tratamento Farmacológico da Obesidade

eficazes e seguros. O rápido crescimento das ciências biomédicas na última década e a crescente compreensão do metabolismo energético poderão oferecer novas e melhores terapêuticas farmacológicas para esta condição patológica.

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1 Introdução

O estágio em Farmácia Comunitária teve como objetivos: identificar o papel do farmacêutico na Farmácia Comunitária, organizar e gerir uma Farmácia Comunitária, prestar aconselhamento farmacêutico ao nível da farmacoterapia, promover a educação para a saúde e estilos de vida saudáveis, elaborar fórmulas magistrais e preparados oficinais, realizar farmacovigilância.

O principal objetivo da farmácia comunitária é a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do seu uso e que permitam a avaliação dos resultados clínicos dos medicamentos, de modo a que possa ser reduzida a elevada morbimortalidade associada aos medicamentos (Ordem dos Farmacêuticos 2009). Sendo o farmacêutico o especialista do medicamento, o centro da sua atividade deverá ser a relação medicamento-doente-médico. O farmacêutico é, assim, interveniente em dois processos importantes, sendo o intermediário não só entre o medicamento e o doente como também entre o medicamento e o médico. É necessária a existência não só de um corpo farmacêutico com aptidões próprias, como também de sistemas informáticos que permitam gerir a informação dos doentes e de fontes de informação avançadas sobre os medicamentos (*i.e.*, que permitam um acesso rápido e eficaz à informação). Só deste modo a farmácia se encontrará preparada para o futuro.

Este estágio curricular foi realizado na Farmácia Reis, em Castelo Branco, tendo tido a duração de 800 horas. Possibilitou a aplicação dos conhecimentos, competências e atitudes adquiridos durante a formação académica e o contacto com as atividades do farmacêutico comunitário, tão importantes na promoção da saúde pública, pelo seu vasto e especializado conhecimento do medicamento.

2 Organização da Farmácia

A Farmácia Reis localiza-se na cidade de Castelo Branco, na Rua Doutor João Mourato Grave, inserindo-se numa zona/urbanização relativamente recente da cidade, próxima do Hospital Amato Lusitano e do Centro de Saúde de S. Tiago, na qual habitam muitos jovens casais e pessoas sem dificuldades económicas aparentes. No entanto, na proximidade da

Tratamento Farmacológico da Obesidade

mesma existe também um bairro onde habitam pessoas de classes sociais mais desfavorecidas. Pelo facto de ser a farmácia mais próxima do hospital e de um dos centros de saúde da cidade, muitos utentes dirigem-se à farmácia após uma consulta, urgência ou cirurgia, de modo a adquirir a medicação prescrita.

2.1 Recursos Humanos

O quadro técnico de recursos humanos da farmácia é constituído por:

- Farmacêutica Diretora Técnica e Proprietária, Dr^a Regina Jesus dos Reis Cardoso;
- uma farmacêutica substituta;
- dois farmacêuticos;
- uma técnica de farmácia;
- um ajudante técnico de farmácia;
- uma trabalhadora indiferenciada;
- dois técnicos de farmácia a realizar estágio profissional;
- uma auxiliar de limpeza (assistente operacional).

Todos os trabalhadores se encontram devidamente identificados com um cartão com o seu nome e o respetivo título profissional.

De acordo com o estabelecido no Novo Regime Jurídico para as farmácias comunitárias, Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, a direção técnica de uma farmácia deve ser assegurada por um farmacêutico diretor técnico, em permanência e exclusividade, sendo garantida a sua independência técnica e deontológica através de um conjunto de deveres e competências, cujo controlo pode ser efetuado pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) (INFARMED 2007). Para além do diretor técnico, deve fazer parte do quadro de pessoal da farmácia, pelo menos, mais um farmacêutico, de modo a cobrir as ausências e impedimentos do diretor técnico. O referido DL refere que estes profissionais de saúde devem, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia.

Ao diretor técnico compete: assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; promover o uso racional do medicamento; assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; garantir que a farmácia se encontra

Tratamento Farmacológico da Obesidade

em condições de adequada higiene e segurança; assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica (INFARMED 2007).

2.2 Instalações e Equipamentos

2.2.1 Espaço Exterior

A farmácia encontra-se identificada pelo símbolo “cruz verde” e pelo letreiro com a designação “Farmácia Reis” e a placa identificativa do proprietária e Diretora Técnica, os dois últimos inseridos na porta da farmácia. Está localizada numa urbanização relativamente recente da cidade de Castelo Branco, próxima do Hospital Amato Lusitano, do Centro de Saúde S. Tiago, de algumas clínicas de saúde, dos Bombeiros Voluntários e de algumas escolas, tanto do ensino básico como do ensino superior, pelo que é elevada a afluência não só de população idosa como também de jovens. Apresenta bons acessos, existindo uma rampa de acesso à farmácia, destinada a cidadãos portadores de deficiência.

Na porta exterior encontra-se de forma visível informação relativa ao horário de funcionamento da farmácia (de segunda a sexta-feira das 9 horas às 19h30 e sábados das 9 às 13 horas), assim como o mapa semanal das farmácias do município em regime de serviço permanente, a respetiva localização, e ainda a indicação da existência de livro de reclamações. Tal como previsto na lei, a farmácia possui duas portas de acesso ao exterior: a porta principal e a porta destinada à entrada de encomendas. A farmácia encontra-se de serviço de 10 em 10 dias, estando nesses dias as portas abertas até às 23 horas. A partir dessa hora, o atendimento é feito através de um postigo, localizado ao lado da porta de entrada das encomendas, até às 9 horas do dia seguinte. Na parte exterior da farmácia, encontra-se ainda uma caixa de preservativos, cuja bateria e quantidade de preservativos devem ser verificados com frequência.

2.2.2 Espaço Interior

2.2.2.1 Zona de Atendimento

A partir da porta de entrada, pode ver-se a zona de atendimento, bem iluminada e ampla, ao fundo da qual se pode ver uma placa na qual está identificada a proprietária e diretora técnica da farmácia, assim como a descrição dos serviços prestados (e.g., determinação de parâmetros bioquímicos) e dos respetivos preços. Ao lado desta placa, encontra-se uma televisão fornecendo imagens da “Farmácia TV” e a atualização do número

Tratamento Farmacológico da Obesidade

de senha e também um ecrã mostrando a imagem fornecida pelas várias câmaras de vigilância existentes na farmácia, estando estas imagens regidas pelos direitos de proteção de dados do consumidor. À esquerda da porta de entrada, encontram-se a balança e aparelho de medição do índice de massa corporal (IMC) e da tensão arterial e a área de Puericultura, na qual se encontram chupetas, biberões e outros produtos destinados a bebés, tais como cremes, géis de banho, papas, leites e extratores de leite. Junto à área de Puericultura, existe também um espaço destinado a crianças, na qual os pais podem deixar os seus filhos durante o atendimento. À direita da porta de entrada, encontram-se os expositores lineares de dermocosmética de diversos laboratórios e também produtos farmacêuticos da área de Podologia (e.g., cremes para pés gretados, sapatos ortopédicos), faixas terapêuticas e ainda medicamentos de uso veterinário não sujeitos a receita médica e produtos de uso veterinário de venda livre. No centro da zona de atendimento, é visível uma gôndola contendo produtos sazonais ou em promoção. Existem cinco balcões de atendimento ao público, cada qual equipado com o respetivo computador, aparelho de leitura óptica e impressora fiscal. O programa informático utilizado é o SIFARMA 2000, da Associação Nacional de Farmácias (ANF). Atrás destes postos, encontram-se prateleiras lineares e gavetas contendo medicamentos de uso veterinário sujeitos a receita médica (que têm de estar atrás do balcão, livres do acesso ao público), produtos para picadas de insetos, suplementos alimentares vitamínicos e dietéticos, produtos de higiene oral, pensos, compressas, ligaduras, preservativos, testes de gravidez, soro fisiológico (em recipientes unidose e multidose), produtos destinados ao tratamento de aftas, herpes e onicomicoses, calicidas, termómetros, tampões auriculares, produtos de higiene íntima e grande parte dos medicamentos *over the counter* (OTC's) destinados ao tratamento de constipações e alergias.

2.2.2.2 Sala de Testes/Gabinete de Atendimento Personalizado

Esta sala encontra-se separada da zona de atendimento, conferindo privacidade ao atendimento dos utentes e tornando-o personalizado. Os cuidados farmacêuticos prestados nesta sala são a medição da tensão arterial, com auxílio de um tensiómetro automático, e o respetivo registo dos valores medidos num cartão que é fornecido ao utente, e a determinação de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a medição da glicémia, do colesterol total e dos triglicéridos. Nesta sala procede-se também ao aconselhamento de medidas de estilo de vida a adotar por parte dos doentes hipertensos ou com dislipidémia, como por exemplo a redução do sal na dieta ou a substituição do sal normalmente utilizado na cozinha por um sal sem sódio, adequado a pessoas hipertensas. É ainda prestado aconselhamento nutricional a utentes que desejam perder peso.

2.2.2.3 Medicamentos fora de uso

A Valormed® foi criada em 1999 como Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Lda. Em fevereiro de 2000, foi licenciada pelos Ministérios do Ambiente e da Economia, como Sociedade Gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM) fora de uso após consumo. À porta da sala de testes da farmácia, encontra-se um contentor da Valormed®, no qual se depositam os medicamentos deixados pelos utentes ou por já não necessitarem deles ou por o seu prazo de validade ter expirado. Deste modo, os medicamentos são tratados de uma forma adequada, evitando consequências negativas para o meio ambiente e para a saúde pública. Quando cheios, os contentores são devidamente fechados e selados, sendo registado o seu peso e o código da farmácia e rubricados por quem efetua este processo e pelo transportador. O duplicado deste documento fica na farmácia no momento em que o contentor é levantado pelo distribuidor da Alliance Healthcare. Os utentes desta farmácia aderem largamente a esta campanha, o que é bastante positivo, na medida em que demonstram preocupações ambientais.

2.2.2.4 Sala de Conferência do Receituário

Nesta sala são conferidas diariamente e organizadas em lotes as receitas aviadas, com o objetivo de averiguar se os medicamentos dispensados correspondem aos prescritos pelo médico ou se fazem parte do mesmo grupo homogéneo, bem como de verificar a validade das receitas e se as mesmas se encontram assinadas pelos médicos. Outra finalidade da conferência das receitas é averiguar se a comparticipação feita ao utente foi corretamente efetuada ao organismo responsável pelo encargo. Cada lote é constituído por trinta receitas, sendo encerrado quando todas elas se encontram regularizadas e enviado para validação:

- ao Centro de Conferência de Receituário (sedeado na Maia), quando os lotes correspondem a receitas do regime geral de comparticipação (SNS, SNS Pensionistas, ADSE, PSP, GNR ou DS);

- à ANF, caso o organismo responsável pelo encargo seja o Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas (BV), a EDP (AA), a Caixa Geral de Depósitos, a Indústria de Lanifícios (LA) ou outro organismo especial.

2.2.2.5 Zona de Armazenamento

Esta zona localiza-se no corredor que separa a sala de atendimento ao público da área de receção de encomendas. É constituída por gavetas deslizantes, nas quais as especialidades farmacêuticas se encontram organizadas em várias áreas de acordo com a sua forma

Tratamento Farmacológico da Obesidade

farmacêutica e, em cada uma das áreas, dispostas por ordem alfabética do seu nome comercial ou denominação comum internacional (DCI). As áreas nas quais os medicamentos estão divididos são: medicamentos de referência na forma de comprimidos e/ou cápsulas, xaropes e suspensões orais, saquetas (carteiras), sistemas transdérmicos, uso externo (*e.g.*, medicamentos de aplicação tópica), gotas (orais, nasais e auriculares), medicamentos de uso vaginal, supositórios, enemas, pomadas e cremes, colírios, pomadas e compressas oftálmicas, cápsulas inalatórias, inaladores, Diskus, câmaras expansoras, ampolas orais, ampolas injetáveis e produtos abrangidos pelo protocolo da diabetes (tiras, lancetas e agulhas). No início do estágio cometi vários erros na arrumação de medicamentos, nomeadamente quando se tratava de embalagens do mesmo medicamento mas com dose ou número de unidades diferente.

Nesta zona existe também um frigorífico, no qual são armazenados os medicamentos e produtos que necessitam de ser conservados entre 2 e 8°C, tais como insulinas, canetas de insulina pré-cheias, vacinas, alguns colírios, risperidona injetável e anéis vaginais. O frigorífico possui também um termohigrómetro, que é descarregado pelo menos cada 15 a 20 dias.

Neste corredor encontram-se ainda um termómetro e um higrómetro, de modo a garantir que os medicamentos são armazenados em condições de temperatura e humidade apropriadas.

As prateleiras nas quais estão arrumados os medicamentos genéricos, existentes na forma de comprimidos ou cápsulas, encontra-se na sala de receção de encomendas. Estes medicamentos encontram-se organizados por ordem alfabética de princípio ativo e, dentro do mesmo princípio ativo, por ordem crescente da dose e do número de unidades por embalagem. Esta organização facilita a sua procura durante o atendimento, uma vez que, para um dado medicamento, existe uma grande oferta quer do mesmo princípio ativo quer da mesma dosagem e da mesma forma farmacêutica. Nesta zona encontram-se ainda armazenados outros produtos que existem em grande quantidade (*e.g.*, soro fisiológico, álcool etílico, água oxigenada, acetona, cloreto de magnésio), assim como os excedentes das gavetas e dos expositores, dispositivos médicos (*e.g.*, seringas, sacos coletores de urina, máscaras cirúrgicas, luvas de latex), produtos para uso interno e amostras gratuitas a fornecer aos utentes.

2.2.2.6 Área de Receção de Encomendas

A área de receção de encomendas encontra-se no mesmo piso que a área de atendimento ao público, ainda que tenha uma porta de acesso do exterior independente. É constituída por uma secretária de apoio à receção de encomendas, conferência de notas de encomenda (*e.g.*,

Tratamento Farmacológico da Obesidade

de produtos de dermocosmética), realização de devoluções a fornecedores, faturação, gestão de *stocks*, estando a mesma equipada com um computador munido do programa SIFARMA 2000, utilizado para a maioria das atividades referidas, bem como com um aparelho de leitura óptica. Esta área está ainda equipada com duas impressoras, uma das quais a laser e a outra contendo *fax*.

A Farmácia Reis trabalha diariamente com três fornecedores: Alliance Healthcare, Udifar e Plural. Esporadicamente realiza encomendas também à Cooprofar e à OCP Portugal. Um dos principais critérios que motivam a seleção de um fornecedor é o facto de não ser necessário adquirir grandes quantidades de produtos em simultâneo, o que se torna vantajoso na compra de produtos farmacêuticos de pouca rotatividade. Assim, a farmácia encomenda conforme as necessidades diárias, o que permite um investimento moderado e a ocupação de pouco espaço físico na farmácia, diminuindo a possibilidade de o prazo de validade dos medicamentos e produtos de saúde em *stock* expirar. O principal fornecedor da farmácia é a Alliance Healthcare, que efetua várias entregas diárias, sendo os pedidos feitos maioritariamente *online* (através do sistema informático) e os restantes por via telefónica, nomeadamente quando não se encontra em *stock* um medicamento solicitado por um utente e é necessária a confirmação da sua disponibilidade no armazenista. É também feito um pedido diário a este fornecedor, dos medicamentos cujo *stock* se encontra reduzido ou nulo e que apresentam uma rotatividade considerável. Outra forma de adquirir os medicamentos e produtos farmacêuticos é encomendar diretamente ao laboratório que os produz. Esta forma de aquisição é feita por intermédio dos representantes dos diversos laboratórios e realiza-se principalmente para produtos com rotatividade sazonal, produtos de dermocosmética, produtos fitoterápicos, suplementos alimentares, dispositivos médicos, mas também quando um medicamento ou produto se encontra esgotado em todos os fornecedores habituais. Contudo, este tipo de compra apresenta como desvantagens um maior tempo entre a encomenda do produto e a entrega do mesmo, comparando com as encomendas feitas aos armazenistas, e a necessidade de adquirir um maior número de medicamentos ou produtos de cada vez.

Quando é rececionada uma encomenda, os medicamentos de frio são os primeiros a ser arrumados (no frigorífico), assinalando-se na fatura esses medicamentos, de modo a que, caso não se possa dar entrada da restante encomenda de imediato, se saiba que eles efetivamente chegaram. Ao se dar entrada da encomenda no sistema informático, é necessário submeter cada um dos produtos a leitura óptica, para que o *stock* fique correto e se possa comparar a quantidade encomendada com a quantidade rececionada de cada produto. Em certos produtos, nomeadamente de dermocosmética, o código de barras que consta na embalagem não é o utilizado em Portugal ou pode até não existir. Esses produtos são identificados através do Código Nacional de Produto (CNP), que deve ser verificado em cada embalagem. Posteriormente, devem ser conferidos: a integridade das embalagens, o prazo de validade, o preço de custo, o preço inserido na caixa (PIC), o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e

Tratamento Farmacológico da Obesidade

o preço de venda ao público (PVP). Para os medicamentos e produtos de venda livre, é efetuado o cálculo do PVP (obtido através do produto do preço de custo do medicamento pela margem da farmácia), aplicando um fator que depende do IVA (6 ou 23%). Dado que nos últimos meses se têm verificado muitas alterações nos preços dos medicamentos, é necessário sinalizar os medicamentos dos quais se dá entrada com um papel indicando “novo preço”, caso esse medicamento ainda exista em *stock*. Desta forma, os medicamentos que já se encontravam em *stock* são escoados em primeiro lugar, ao preço antigo, só se procedendo à alteração de preço no sistema informático quando se inicia a dispensa dos medicamentos com preço novo. Se o *stock* do medicamento se encontrar a zero no momento em que se dá entrada da encomenda, procede-se de imediato à atualização do preço no computador. A marcação do preço dos produtos deve ser feita cuidadosamente, de forma a permitir a leitura de toda a informação relevante inscrita na embalagem, tal como o nome do produto, a sua composição, o prazo de validade e indicações de uso em português. Após a receção da encomenda, imprime-se uma cópia dos produtos rececionados, sendo os mesmos arrumados no armazém e nos lineares, de modo a estarem disponíveis para ser dispensados aos utentes, de acordo com a regra “*First In, First Out*”.

As devoluções aos fornecedores são feitas sempre que se deteta alguma anomalia, uma vez que a maioria dos fornecedores estabelece um prazo para devolução. Constituem motivos de devolução a receção de embalagens danificadas, o envio de medicamentos ou produtos não pedidos mas que foram faturados, um prazo de validade muito curto ou expirado. Se a devolução for aceite, é emitida uma nota de crédito ou procede-se à troca por outros produtos.

Efetuei um maior número de receções de encomendas durante as primeiras semanas de estágio, tendo inicialmente sentido maior dificuldade em me concentrar em dar entrada dos produtos no computador ter de, simultaneamente, pôr de parte os medicamentos que se encontravam reservados para utentes, estando alguns deles já pagos.

As instalações sanitárias encontram-se também nesta zona, sendo utilizadas pelos funcionários da farmácia e, por vezes, pelos utentes.

2.2.2.7 Controlo de prazos de validade

O prazo de validade é o tempo que decorre entre o fabrico do produto e o decréscimo da quantidade de princípio ativo em 10%. Quando se receciona uma encomenda e o prazo de validade de um produto é diferente do que consta na ficha do produto, altera-se o prazo de validade na sua ficha se o *stock* se encontrar a zero ou se o prazo de validade for inferior ao dos produtos existentes em *stock*.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

No corredor que separa a área de atendimento ao público da área de receção de encomendas, encontra-se uma prateleira na qual são colocados os medicamentos e produtos farmacêuticos com validade igual ou inferior a 5 meses. A lista destes medicamentos e produtos é atualizada mensalmente, tendo eu colaborado na arrumação da prateleira referida e na sinalização dos medicamentos nas condições referidas existentes nas gavetas e também nas prateleiras dos genéricos, de modo a facilitar um mais rápido escoamento dos mesmos. As especialidades farmacêuticas devem ser devolvidas ao fornecedor dois meses antes de expirar o prazo de validade. Quando isso acontece, estes produtos são colocados num local isolado, sendo realizada uma nota de devolução, que será enviada a um dos fornecedores, em duplicado, juntamente com os produtos. O fornecedor enviará, posteriormente, uma nota de crédito correspondente à devolução. No diz respeito aos produtos diretamente comprados aos laboratórios (*e.g.*, produtos de dermocosmética), estes permanecem na farmácia até à visita seguinte do representante, que procede então à sua recolha ou envia uma empresa para esse efeito.

2.2.2.8 Gestão de Psicotrópicos

É no laboratório que se encontra a gaveta na qual são armazenados os medicamentos psicotrópicos, que, devido à sua natureza e ao rigoroso controlo por parte das autoridades legais, têm de ser arrumados separadamente dos restantes medicamentos.

A aquisição destes medicamentos é feita do mesmo modo que a das restantes especialidades farmacêuticas. Para além da fatura, vêm acompanhados de uma requisição especial em duplicado. O duplicado deve ser assinado pelo Diretor Técnico, carimbado e devolvido ao fornecedor, sendo o original arquivado na farmácia durante 3 anos.

Os registos de entradas e saídas destas substâncias são emitidos pelo programa Sifarma 2000, sendo verificados e carimbados pelo Diretor Técnico. Posteriormente são enviados ao INFARMED, em carta registada e com aviso de receção, no prazo de 15 dias após o termo de cada trimestre, sendo um duplicado dos registos arquivado na farmácia, de acordo com o Decreto Regulamentar nº 61/94, de 12 de outubro. No dia 31 de dezembro de cada ano, é encerrado o registo informático das entradas e saídas dos medicamentos psicotrópicos e benzodiazepinas. Até ao dia 31 de janeiro de cada ano, a farmácia deve enviar ao INFARMED um registo anual das entradas e saídas destas substâncias (INFARMED 1993).

2.2.2.9 Laboratório

Na Farmácia Reis existe um laboratório propriamente dito, com tudo o que é exigido por lei. No entanto, ele não é usado para preparar medicamentos manipulados. O laboratório

Tratamento Farmacológico da Obesidade

é constituído por uma bancada, um lavatório, uma balança analítica e um exaustor, que são utilizados para preparar suspensões orais de antibióticos destinados à população pediátrica. Durante o estágio preparei vários antibióticos, nomeadamente Clavamox, Augmentin, Clamoxyl, Tricef, Floxapen e Zoref. Para esse fim, a farmácia dispõe de água purificada (*i.e.*, água isenta de pirogêneos utilizada na preparação de medicamentos quando se requer uma água de elevada qualidade biológica) de acordo com a Farmacopeia Portuguesa (INFARMED 2002). Cada vez que uma garrafa de água é aberta, é registada a data de abertura da mesma.

2.2.2.10 Escritório

O escritório é o local no qual se realiza a contabilidade e a gestão da farmácia, onde são atendidos os delegados de informação médica e os representantes dos vários laboratórios, funcionando também como gabinete da direção técnica. Está munido de um computador, com o programa SIFARMA 2000 instalado, de uma biblioteca (a seguir mencionada) e nele encontram-se várias pastas de arquivo, tais como a pasta onde se guardam as receitas de medicamentos de uso veterinário, a pasta de farmacovigilância, pastas de controlo da entrada e saída de psicotrópicos e estupefacientes, pastas relativas a receituário, e também manuais de segurança e higiene no trabalho.

2.2.2.11 Biblioteca da Farmácia

A farmácia deve possuir uma biblioteca permanentemente atualizada. A biblioteca da Farmácia Reis encontra-se maioritariamente inserida no escritório, contendo as publicações de existência obrigatória numa farmácia de oficina, conforme disposto no Decreto-Lei nº 307/20007, que são a Farmacopeia Portuguesa VIII, em edição de papel, e o Prontuário Terapêutico 10, de 2011. O Resumo das Características do Medicamento (RCM) deve também estar acessível no momento da cedência dos medicamentos.

Além das publicações referidas, a biblioteca da farmácia contempla as seguintes publicações: Formulário Galénico Português, Índice Nacional Terapêutico, Mapa Terapêutico, Dicionário Médico, “Medicamentos não Prescritos - Aconselhamento Farmacêutico”, Direito farmacêutico, Simposium Terapêutico, Estatuto do Medicamento, Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia de oficina (da OF). Na zona de preparação de medicamentos, encontram-se também dois Prontuários Terapêuticos, o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia Portuguesa VIII, disponíveis para consulta durante o atendimento. Na zona de atendimento estão também disponíveis para os utentes várias publicações periódicas, como por exemplo a Revista das Farmácias Portuguesas.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Em Portugal, os centros de informação e documentação são o Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos (CIM) e o Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (CEDIME).

2.3 Programa Informático utilizado

A Farmácia Reis utiliza como *software* o SIFARMA 2000. Este programa informático possibilita um melhor acompanhamento do utente por parte do farmacêutico, uma vez que permite criar uma ficha para cada utente, na qual podem ser guardados os seus dados pessoais, bem como o seu regime de participação e a medicação habitual e/ou atual.

O SIFARMA 2000 permite efetuar vendas com e sem receita médica e também vendas suspensas e a crédito, estas últimas efetuadas a utentes habituais da farmácia, nomeadamente portadores de doença crónica, que ficam responsáveis por apresentar posteriormente a receita médica relativa aos medicamentos dispensados. Este *software* diminui a probabilidade de ocorrência de erros durante a venda, o que permite prestar maior atenção ao utente. Fornece também informação atualizada relativa aos medicamentos, na ficha do produto correspondente, que pode ser consultada pelo farmacêutico sempre que surgem dúvidas durante o atendimento. Na ficha do medicamento, podem encontrar-se a sua classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code), adotada pela OMS, bem como informações acerca da sua posologia, precauções, contra-indicações e interações medicamentosas, podendo estas ser ligeiras, moderadas ou graves (cor vermelha). Sempre que o sistema alerta para uma interação grave, deve ser confirmada a terapêutica com o médico prescriptor e justificar-se a cedência em simultâneo dos medicamentos em causa.

Como já foi referido, este programa facilita a receção de encomendas, o controlo de *stocks* e de prazos de validade, permitindo também a impressão de etiquetas com o preço e o código de barras de um dado produto. Possibilita ainda uma melhor realização das encomendas de um dado medicamento/produto, na medida em que fornece informação das vendas efetuadas nos meses anteriores, bem como das entradas e saídas e do *stock* atual, permitindo ainda atribuir um *stock* máximo e mínimo a cada medicamento/produto (o que se torna vantajoso na gestão de encomendas de medicamentos de baixa rotatividade).

Durante o estágio utilizei o SIFARMA 2000 sobretudo para rececionar encomendas, efetuar vendas, consultar o número de medicamentos existentes em *stock* e os medicamentos pertencentes a um determinado grupo homogéneo. No início senti alguma dificuldade na utilização do mesmo na receção de encomendas, nomeadamente sempre que havia muitas alterações nos preços de faturação, no preço de venda ao público (PVP) ou no preço inserido na caixa (PIC). A nível das vendas, senti também dificuldades inicialmente, por exemplo na regularização de vendas suspensas, no registo da venda de psicotrópicos, na consulta da ficha

Tratamento Farmacológico da Obesidade

de utentes e na realização e regularização de vendas a crédito. Com o passar do tempo, penso ter superado essas dificuldades.

2.4 Legislação farmacêutica

O exercício da atividade farmacêutica deve reger-se pelas normas jurídicas e deontológicas em vigor. A legislação tem como objetivo a uniformização e a prestação de serviços com a maior qualidade possível.

O regime jurídico das farmácias de oficina, estabelecido no Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, tendo sofrido algumas alterações no Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, procura assegurar que “as farmácias prosseguem uma atividade de saúde e de interesse público e asseguram a continuidade dos serviços que prestam aos utentes” (INFARMED 2007).

O Estatuto do Medicamento, definido no Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, tendo recentemente sofrido alterações, definidas no Decreto-Lei nº 20/2013, de 14 de fevereiro (Ministério da Saúde 2013), visa zelar pela proteção da saúde pública e pelo uso racional do medicamento (INFARMED 2006). O referido Estatuto “estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respetiva inspeção, incluindo, designadamente, os medicamentos homeopáticos, os medicamentos radiofarmacêuticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas”.

O INFARMED é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., sendo indiretamente administrado pelo Estado, mas dotado de autonomia administrativa e financeira. Faz parte do Ministério da Saúde, sob tutela do respetivo ministro.

O Departamento de qualidade da Ordem dos Farmacêuticos estabeleceu em 2009 as “Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária” (BPF), que têm por missão garantir a qualidade dos serviços prestados pelos farmacêuticos e colocar o doente como o centro da atividade do farmacêutico (Ordem dos Farmacêuticos 2009). É por estas boas práticas que deve ser orientada a atividade do farmacêutico comunitário no seu dia a dia.

2.5 Cedência de medicamentos

De acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006, estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preenchem uma das seguintes condições: possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo se usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possam constituir um risco (...) para a saúde,

Tratamento Farmacológico da Obesidade

quando utilizados com frequência, em quantidades consideráveis, para fins diferentes daqueles a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; se destinem a ser administrados por via parentérica (INFARMED 2006).

A cedência de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) começa pela receção da prescrição médica e pela verificação da sua autenticidade (*i.e.*, se a receita se encontra assinada pelo médico prescriptor) e da data de validade. Para a confirmação da validade e autenticidade da receita médica, é necessário considerar as *regras de prescrição*. As receitas são preenchidas, na sua maioria, informaticamente, podendo também ser preenchidas manualmente. Os medicamentos prescritos em receitas manuais, incluindo os estupefacientes ou psicotrópicos prescritos em receitas especiais, apenas poderão ser comparticipados se na receita constar a menção da situação de exceção, conforme exposto no Artigo 9º nº2 da Portaria n.º 198/2011 de 18 de Maio, acompanhada pela assinatura do médico prescriptor. Quanto à validade das receitas, esta pode ser de 30 dias (receita normal) ou de 6 meses (receita renovável, com 3 vias). Em cada receita podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, com o limite máximo de duas embalagens por medicamento, à exceção dos medicamentos que se apresentam sob a forma de embalagem unitária (*i.e.*, que contém uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração), dos quais podem ser prescritas até quatro embalagens. Os medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes não podem ser prescritos na mesma receita que os restantes medicamentos, sendo prescritos em “receita especial”. O mesmo se aplica aos medicamentos manipulados, cuja preparação não é feita na Farmácia Reis.

Segue-se uma avaliação farmacoterapêutica da prescrição, por parte do farmacêutico, no sentido de averiguar a necessidade do medicamento, a sua adequação ao doente (tendo em conta o seu historial médico e possíveis medicações concomitantes), a adequação da posologia, as condições do doente para administrar o medicamento (*e.g.*, no caso de injetáveis). O farmacêutico deve identificar o medicamento e confirmar a forma farmacêutica, a posologia, a apresentação, o método de administração e a duração do tratamento (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

Posteriormente, é realizada a entrega do medicamento ou produto prescrito ao doente, acompanhada da cedência da informação necessária para um uso correto, seguro e eficaz do medicamento, devendo ser assegurado que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita, de modo a tirar o máximo benefício do tratamento. Sempre que necessário, as informações prestadas pelo farmacêutico deverão ser reforçadas por escrito (*e.g.*, inscrição da posologia na embalagem do medicamento). Poderão também ser explicadas as contra-indicações, as interações e os possíveis efeitos adversos do medicamento. No momento da cedência, o farmacêutico deve assegurar-se das condições de estabilidade do medicamento e verificar o estado da embalagem e o prazo de validade. Sempre que o utente regressa à

Tratamento Farmacológico da Obesidade

farmácia, deve ser feita uma revisão do uso da medicação, nomeadamente dos benefícios e dos riscos associados. Devem ser propostos, sempre que adequados, outros serviços farmacêuticos, tais como a monitorização da pressão arterial e do colesterol plasmático, em indivíduos hipertensos e dislipidémicos, respetivamente. Além disso, toda a atividade profissional deve ser documentada, preferencialmente em formato informatizado. Devem ser registados não só os dados dos utentes como os resultados inerentes à medicação que estão a receber, nomeadamente os Problemas Relacionados com a Medicação (PRM) identificados e o modo como foram resolvidos (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

Em circunstâncias especiais, procede-se à cedência de um MSRM em urgência, ou seja, à sua dispensa a um utente que o necessita, em condições de emergência, após a avaliação da situação e tendo o farmacêutico conhecimento prévio do perfil farmacoterapêutico do utente. Nestas situações, como já referido anteriormente, realiza-se uma venda suspensa, devendo o utente apresentar mais tarde a respetiva receita médica (INFARMED 2012).

Após a dispensa, procede-se à validação da receita, devendo ser conferidos: o número de receita, o local de prescrição, a identificação do médico prescriptor, o nome do utente e o seu número de beneficiário, o organismo ao qual a receita é faturada, a identificação do despacho que estabelece o regime especial de participação (quando aplicável), a dosagem, a forma farmacêutica, o número de unidades da embalagem e o número de embalagens dos medicamentos aviados, comparativamente aos prescritos, a assinatura do utente, a assinatura do diretor técnico, a data e o carimbo da farmácia.

2.5.1 Acordos com o SNS e outras entidades

Relativamente aos utentes do Serviço Nacional de Saúde (SNS), o Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de junho, prevê a possibilidade de participação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, aplicando-se este último a situações específicas que abrangem determinadas patologias (*e.g.*, Alzheimer, lupus) ou grupos de doentes. Sempre que a receita se destine a um utente abrangido por um regime especial de participação de medicamentos, a menção ao despacho que consagra o regime que abrange o utente deve ser impressa (receita eletrónica) ou escrita (receita manual) no campo relativo à designação do medicamento. O utente pode ainda usufruir de um subsistema, havendo complementaridade entre este e o SNS.

As siglas mais comuns que constam nas receitas aviadas na Farmácia Reis são “O”, correspondente ao regime geral de participação e “R”, no caso da receita se destinar a um pensionista abrangido pelo regime especial de participação (nas receitas manuais é colada uma vinheta verde no local de prescrição). Para os organismos “SAMS”, quando a receita se destina a beneficiários do Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas, Caixa Geral de

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Depósitos e EDP/Sávida, foram celebrados acordos com o SNS, existindo complementaridade de participação. Nessas situações, a receita apresenta o modelo normalizado para o SNS, mas é necessário efetuar uma fotocópia da receita, bem como do cartão correspondente ao organismo em complementaridade, por exemplo a EDP.

Quando iniciei o meu estágio (em fevereiro de 2013), existiam ainda os organismos ADSE, ADM; SAD PSP e SAD GNR. Contudo, a partir do dia 1 de abril de 2013, o pagamento das participações do Estado na compra de medicamentos dispensados a beneficiários da Direção Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas (ADSE), de Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas (ADM) e dos Sistemas de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública (SAD PSP) e da Guarda Nacional Republicana (SAD GNR), passou a ser encargo do SNS (ACSS 2013).

2.5.2 Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

O processo de cedência deste tipo de medicamentos é semelhante ao dos restantes, embora com algumas particularidades. Estes medicamentos têm que ser prescritos em receitas eletrónicas identificadas com “RE” - receita especial. No programa informático, existe uma secção que deve ser preenchida pelo farmacêutico responsável pelo atendimento, na qual devem ser registados o nome do médico prescriptor, os dados do doente, nomeadamente o seu nome completo e a sua morada, os mesmos dados do adquirente, o número de identificação pessoal (Bilhete de Identidade ou Cartão de Cidadão), a data de emissão do documento de identificação e a idade do adquirente. Além disso, a receita deverá ser fotocopiada, anexando-se à fotocópia a fatura da venda correspondente, sendo ambas arquivadas numa pasta destinada às mesmas.

2.5.3 Dispensa de produtos ao abrigo de um protocolo

Os produtos abrangidos por um protocolo (exemplo: tiras e lancetas para a determinação da glicémia), independentemente do sistema ou subsistema de participação que apresentem, devem ser faturados a um organismo em específico (e.g., protocolo diabetes do SNS - DS).

No que diz respeito à dispensa de um produto ao abrigo do protocolo da Diabetes, o custo das agulhas para as canetas de insulina e das lancetas é participado na totalidade, sendo as tiras utilizadas para a determinação da glicémia participadas em 75%. A dispensa de produtos que fazem parte do protocolo da diabetes é feita da mesma forma que os restantes produtos, sendo apenas exigido que na receita médica constem apenas produtos que são

Tratamento Farmacológico da Obesidade

cedidos ao abrigo do protocolo. A farmácia não possui margem de lucro neste tipo de produtos, tal como refere a Portaria n.º 253-A/2008, de 4 de abril.

O farmacêutico desempenha um papel de grande importância ao nível do aconselhamento do doente diabético, devendo aconselhar uma adesão à terapêutica e inculcar hábitos de vida saudáveis, bem como ensinar a fazer um uso correto dos instrumentos de medição da glicémia.

2.5.4 Dispensa de medicamentos genéricos

Medicamento genérico é todo o medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados (INFARMED 2006).

No ato da dispensa, o farmacêutico deve informar o utente da existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito, participados pelo SNS, e qual o mais barato. Quando não existam genéricos, o farmacêutico tem que informar o utente sobre o medicamento comercializado mais barato, similar ao prescrito. O utente deve ainda ser informado do seu direito de opção na escolha do medicamento. As farmácias têm que ter em *stock*, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogêneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo.

Desde o dia 1 de abril de 2013, o utente tem o direito de optar, no momento da prescrição, por um medicamento genérico ou de referência. Se o médico prescreve um medicamento genérico de um determinado laboratório e coloca a “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias, deverá ser obrigatoriamente dispensado aquele medicamento ou outro com preço inferior ao prescrito, desde que conste da base de dados do INFARMED à data da dispensa, e o utente não é livre de optar, por exemplo, pelo medicamento de referência. Se a prescrição for feita por DCI (denominação comum internacional), aparece o respetivo código de barras na receita ou CNPEM (o que corresponde à mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem similares ao prescrito), devendo ser cedido um dos cinco medicamentos com preço mais baixo do grupo homogêneo correspondente. Porém, se o utente exercer o seu direito de opção, poderá optar por qualquer medicamento com o mesmo CNPEM, independentemente do seu preço, tendo de assinar a receita no local próprio para o efeito, a confirmar que exerceu o seu direito de opção e que lhe foram dispensados os medicamentos prescritos (INFARMED 2012).

Quando não existe grupo homogêneo, o farmacêutico tem que dispensar o medicamento que cumpra a prescrição médica e o mais barato para o utente, similar ao prescrito, que

Tratamento Farmacológico da Obesidade

possua na Farmácia, exceto nos casos em que o utente exerça o seu direito de opção (INFARMED 2012).

Quando é prescrito um medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, na receita tem que constar a menção “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º”, sendo que o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta da receita.

Perante uma receita com a menção “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - Reação adversa prévia”, apenas pode ser dispensado o medicamento que consta da receita.

Em nenhuma das duas situações anteriores o utente pode exercer o seu direito de opção.

Cada receita pode conter apenas um medicamento prescrito por nome comercial do medicamento ou do titular de AIM. Perante esta prescrição, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta da receita. Nesta receita, não podem constar outros medicamentos. Se constarem outros medicamentos na receita, a dispensa deve ser efetuada como se se tratasse de uma prescrição por DCI (INFARMED 2012).

Se a receita não referir a dimensão da embalagem, o farmacêutico tem de fornecer a embalagem de menor dimensão disponível no mercado. O mesmo se aplica em relação à dosagem.

2.6 Revisão do processo de uso da medicação

O farmacêutico deve avaliar se o medicamento é indicado para tratar o problema de saúde do doente, se o medicamento é adequado para o doente, se a posologia é adequada para a indicação e se o doente compreende a posologia e as instruções de utilização e é capaz de aderir às mesmas.

No ato da cedência, o farmacêutico pode oferecer, se oportuno, outros serviços farmacêuticos. Além da monitorização de parâmetros bioquímicos e/ou fisiológicos, a Farmácia Reis oferece consultas mensais de Nutrição, no âmbito da Educação para a Saúde. Ocasionalmente, são desenvolvidas outras iniciativas, tais como um rastreio de saúde oral, um rastreio de hipertensão, uma consulta de Podologia e rastreio da pele.

2.7 Documentação das atividades profissionais

O farmacêutico deve registar todas as ações cuja confirmação possa ser futuramente necessária, sendo o registo mais importante o dos medicamentos dispensados aos doentes. Devem ser mantidos registos atualizados das prescrições de medicamentos que exigem controlo (*i.e.*, benzodiazepinas e psicotrópicos) e cujo registo é obrigatório por lei. Além

Tratamento Farmacológico da Obesidade

disso, devem ser registados e arquivados todos os PRM detetados e resolvidos, bem como todas as intervenções farmacêuticas realizadas durante a cedência de medicamentos e a revisão do processo de uso da medicação.

2.8 Automedicação

A automedicação é a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente. Nesta situação, o farmacêutico deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, contribuindo para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento (Ordem dos Farmacêuticos 2009). Torna-se, por isso, importante distinguir automedicação de “indicação farmacêutica”. Nesta, o farmacêutico responsabiliza-se pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) ou de um tratamento não farmacológico, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente (Ordem dos Farmacêuticos 2009). É deveras importante sensibilizar o doente para o facto de os MNSRM apresentarem ação farmacológica, não sendo inóculos para a saúde, como por vezes é publicitado nos meios de comunicação social.

Nestes casos, o farmacêutico deve assegurar-se de que possui informação suficiente para avaliar corretamente o problema de saúde específico de cada utente. Deve, assim, informar-se sobre qual é o problema, quais os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados medicamentos. O farmacêutico deverá avaliar se os sintomas podem ou não ser compatíveis com uma patologia grave, questionando o utente sobre eventuais doenças crónicas; em caso afirmativo, o utente deverá ser encaminhado para uma consulta médica (Ordem dos Farmacêuticos 2009). Por exemplo, no estágio aconselhei uma senhora que apresentou valores de pressão arterial de 91/60 mmHg e referiu sentir tonturas há uma semana a consultar o médico. É necessário ter em mente que os MNSRM podem mascarar os sintomas de doenças graves, levando à sua negligência. Se os sintomas forem sugestivos de uma patologia menor, deverá ser dada informação adequada ao utente, só devendo ser-lhe dispensados medicamentos em caso de manifesta necessidade (Ordem dos Farmacêuticos 2009). Caso contrário, bastará aconselhar medidas não farmacológicas.

Ao longo do estágio, constatei que as situações em que os utentes pedem mais frequentemente aconselhamento farmacêutico são as constipações. O farmacêutico deverá fazer perguntas acerca dos sintomas (se tem febre, dor de cabeça, congestão nasal, dor de garganta, dor ao engolir), sendo dispensados com maior frequência paracetamol, associado a um descongestionante nasal (já incluído em formulações como Cêgripe e Griponal) e, se necessário, pastilhas contendo benzidamida (para a dor de garganta) e ibuprofeno (se o

Tratamento Farmacológico da Obesidade

doente tiver dor ao engolir). Quando a congestão nasal é um dos principais sintomas, aconselha-se também o utente a lavar o nariz com água do mar.

Os protocolos internos de automedicação são um importante auxílio para o farmacêutico. Estes são constituídos por informações importantes, demonstrando o que deve ser realizado em cada tipo de situação, uniformizando assim a ação dos profissionais de saúde.

2.9 Cedência de medicamentos manipulados

A preparação e a cedência de medicamentos manipulados não são efetuadas na Farmácia Reis. Os medicamentos manipulados comparticipados são os constantes no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. Os medicamentos manipulados têm que ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode conter outros medicamentos.

2.10 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

2.10.1 Produtos de dermocosmética e higiene corporal

De acordo com o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, define-se como produto cosmético qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais (INFARMED 2008).

O facto de estes produtos poderem ser encontrados em farmácias e a sua utilização poder ser aconselhada por um farmacêutico confere-lhes um maior grau de confiança para o utente e, embora muitos utentes pretendam adquirir este tipo de produtos com um intuito estético, existem também casos em que a sua utilização é necessária para a saúde do utente (e.g., pessoas com a pele muito desidratada), sendo por vezes prescritos por médicos.

Na Farmácia Reis, encontram-se disponíveis produtos de vários laboratórios, nomeadamente A-Derma, Avène, ISDIN, La Roche-Posay, Galénic, Eucerin, Vichy, Ducray, Roc, Uriage, Klorane, Barral, Neutrogena, Decubal, Aguayo, Aveeno, Mustella e Lutsine, proporcionando uma escolha variada. A maioria destas marcas apresenta linhas de rosto e de corpo, produtos de maquilhagem, protetores solares, linhas de tratamento capilares e produtos para bebés. A Aveeno, a Mustella e a Lutsine desenvolvem produtos destinados exclusivamente a bebés. Os produtos das marcas Avène, A-Derma, ISDIN, La Roche Posay e Lutsine são muitas vezes aconselhados por médicos, com o objetivo de tratar problemas de pele, tais como acne, psoríase, rosácea e atopia. Por outro lado, produtos de marcas como

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Galénic, Vichy e Ducray destinam-se sobretudo a utentes que procuram cuidados de beleza, como por exemplo a correção de rugas.

Os produtos de dermocosmética podem proporcionar melhorias estéticas e de conforto, tanto em peles oleosas, como secas e com tendência a atópicas. Na sua dispensa, é necessário, em primeiro lugar, identificar o tipo de pele do utente, de forma a fornecer um aconselhamento correto e preciso, que promova a sua satisfação. O farmacêutico deve também ser capaz de diferenciar um problema estético de outro que implique a consulta de um médico. Torna-se, por isso, imprescindível saber identificar as principais patologias de pele (acne, eczema, rosácea, psoríase, descamações por fungos, hiperpigmentação). É também importante ter em atenção a composição dos produtos, de modo a identificar constituintes que possam causar alergias. O utente deve ainda ser informado da forma de aplicação correta do produto de dermocosmética ou higiene corporal que adquiriu, qual a duração do tratamento e outros conselhos e advertências que surjam como pertinentes, tendo em conta o utente e o produto em questão.

Estes produtos têm que obedecer a legislação própria, diferente da dos medicamentos, mas suficiente para preservar a saúde pública. A legislação referente aos produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene pode ser encontrada no DL nº 296/98, de 25 de Setembro; no DL nº 189/2008, de 24 de Setembro e no DL nº 115/2009, de 18 de Maio, os quais regulamentam o uso e dispensa deste tipo de produtos, bem como as substâncias que não podem entrar na sua composição (INFARMED 2008).

Esta foi, sem dúvida, a área na qual me senti menos à vontade durante o estágio, tendo tido bastantes dúvidas no aconselhamento e dispensa deste tipo de produtos. No entanto, a formação da Avène que frequentei no dia 9 de abril de 2013 foi bastante útil, na medida em que me proporcionou um melhor esclarecimento das várias gamas de produtos que produz e dos utentes-alvo de cada uma delas.

2.10.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Os Produtos Dietéticos para alimentação especial são, de acordo com o Decreto-Lei nº 227/99, de 22 de junho, todos os produtos de natureza alimentar que, possuindo valor nutritivo exclusivo ou predominante, se distinguem dos géneros alimentícios correntes pela sua composição particular e pelas modificações de ordem física, química ou biológica ou de outras resultantes do seu processo de fabrico, e se destinam a completar ou substituir parcialmente os alimentos habituais ou a satisfazer necessidades nutritivas de pessoas em que o processo normal de assimilação ou metabolismo estejam perturbados. Os produtos dietéticos têm que ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode conter outros medicamentos/produtos.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

A alimentação especial destina-se a colmatar as necessidades nutricionais especiais de:

- Pessoas cujos processos de assimilação ou metabolismo se encontrem perturbados. Como exemplo, temos os géneros alimentícios especialmente adaptados a pessoas diabéticas, com intolerância ao glúten ou os alimentos com fins medicinais específicos;

- Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos. Constituem exemplos os alimentos com valor energético reduzido que são destinados ao controlo de peso e os alimentos adaptados a esforços musculares intensos. Dentro deste âmbito, a Farmácia Reis dispõe dos produtos das gamas Siken Diet, Fortimel e Fresubin;

- Lactentes (crianças até aos 12 meses de idade) ou crianças com idade compreendida entre 12 e 36 meses em bom estado de saúde.

2.10.3 Produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos infantis são semelhantes aos mencionados no ponto anterior, mas as suas fórmulas são especificamente direccionadas para lactentes e crianças até aos 3 anos de idade. Destes produtos fazem também parte as fórmulas de transição e outros alimentos de substituição do leite materno, bem como os aditivos que podem ser adicionados aos alimentos destinados à alimentação dos lactentes e crianças até aos 3 anos.

A OMS defende o aleitamento materno em exclusividade até aos seis meses de idade do bebé. Após os seis meses, com a introdução de outros alimentos (*e.g.*, sopas, papas), a mulher deve continuar a amamentar até, pelo menos, aos dois anos de idade, sendo que, na fase de introdução de alimentos complementares, o bebé deve manter pelo menos uma refeição diária com leite materno. A composição do leite materno é, de facto, adequada, dado que apresenta o teor ideal de água, proteínas e gorduras, bem como de vitaminas (excluindo a necessidade de suplementos alimentares). É também de salientar o facto de o colostro (leite dos primeiros dias após o parto) ser rico em anticorpos, que ajudam na imunização do bebé, e também em fatores que estimulam o desenvolvimento do intestino imaturo do bebé, preparando-o para receber o leite maduro e tornando-o apto a digerir proteínas. O ato da amamentação promove ainda o desenvolvimento psicomotor e social do bebé.

Para os bebés cujas mães são incapazes de amamentar, a farmácia dispõe de leites, de gamas como NAN, Nidina e Aptamil, no sentido de proporcionar uma alimentação adequada desses bebés. Estes produtos são cuidadosamente produzidos, de forma a se aproximarem o mais possível do leite materno e, assim, assegurarem a satisfação de todas as necessidades

Tratamento Farmacológico da Obesidade

nutricionais do lactente. No que diz respeito aos restantes alimentos para bebés, salientam-se as papas e os boiões da Nutribén[®], cuja procura é elevada.

A legislação que estabelece as normas de composição, rotulagem e apresentação dos alimentos para bebés é estabelecida pelo DL n.º 53/2008 de 25 de março. A alimentação para lactentes é regulada pela mesma legislação que os produtos dietéticos para alimentação especial. Segundo esta, “as fórmulas para lactentes são os únicos géneros alimentícios transformados que satisfazem integralmente as necessidades nutritivas dos lactentes durante os primeiros meses de vida, até à introdução de uma alimentação complementar adequada, e, por forma a proteger a saúde dos lactentes, importa assegurar que apenas sejam comercializados como produtos adequados para a referida utilização”.

2.10.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Durante o estágio, foram-me solicitados vários produtos de fitoterapia e alguns suplementos nutricionais, tais como chás (e.g., de barbas de milho), Arkocápsulas[®] (e.g., de valeriana), Bekunis, Centrum[®] (luteína, select 50+, homem), Cerebrum student, Pharmaton, Ceregumil[®], Viterra[®], Absorvit, Valdispert[®] e Livetan[®].

De um modo geral, os utentes cultivam a ideia errada de que o facto das plantas medicinais serem um produto natural é sinónimo de inocuidade, preferindo-as muitas vezes aos fármacos químicos. Na generalidade, os utentes desconhecem que os princípios ativos das plantas medicinais são também substâncias químicas, providas de atividade farmacológica, efeitos secundários, contra-indicações, toxicidade e interações com os fármacos convencionais. Isso leva muitas pessoas a tomar medicamentos cuja combinação entre si apresenta um potencial risco inerente. Por isso, no ato da dispensa deste tipo de produtos, é fundamental a abordagem do utente por parte do farmacêutico, que deve alertar para todos os riscos destes produtos, que apresentam segurança duvidosa e cuja eficácia não se encontra cientificamente comprovada.

2.10.5 Medicamentos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, Medicamento Veterinário é toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA 2008). Após a publicação dos Decreto-Lei n.º 209/2006, de 27 de outubro, que aprova a Lei Orgânica do

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas (MADRP), e do Decreto Regulamentar nº 11/2007, de 27 de Fevereiro, que aprova, por sua vez, a Lei Orgânica da Direcção-Geral de Veterinária (DGV), bem como do novo Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, a avaliação, autorização, controlo e inspeção da comercialização e utilização dos medicamentos de uso veterinário passa a não ser exclusiva do farmacêutico. A DGV passou a assumir a competência da atribuição de autorizações de introdução no mercado (AIM) de medicamentos veterinários farmacológicos, que anteriormente estavam sob a responsabilidade do INFARMED.

Existe um modelo normalizado de receita médico-veterinária, que deve ser utilizado pelos médicos veterinários para a prescrição de medicamentos e medicamentos veterinários sujeitos a prescrição obrigatória, bem como de preparações medicamentosas, magistrais ou officinais. Esta receita é feita em triplicado, ficando um exemplar com o veterinário, outro com o utente e o original na farmácia. É também de referir que todas as prescrições veterinárias que não obedeçam ao modelo normalizado de receita médico-veterinária, desde que validadas, devem, quando aviadas na farmácia, ser fotocopiadas e arquivadas numa pasta própria, juntamente com o talão da venda correspondente.

A maioria dos medicamentos de uso veterinário (MUV) cedidos na Farmácia Reis destina-se a animais de companhia, principalmente cães e gatos, sendo os antiparasitários (internos e externos) os medicamentos mais solicitados. Contudo, durante o estágio também recebi prescrições de médico veterinário nas quais constavam medicamentos de uso humano, tais como Omeprazol, Fluoxetina e Legalon (silimarina). Nestas situações, a dose e a posologia devem ser adaptadas ao animal. Na Farmácia Reis, são também dispensados produtos de uso veterinário (PUV), tais como coleiras e champôs. De acordo com o Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de Setembro, considera-se PUV toda a substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada aos animais (para promoção do bem-estar e estado higio-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico), ao diagnóstico médico-veterinário e ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações (Diário da República 2009).

A profilaxia de animais domésticos, nomeadamente de gatos e de cães, é feita recorrendo à vacinação e à desparasitação interna e externa. É importante ter em conta a região do país na escolha do antiparasitário. Por exemplo, nesta região é necessário ter em atenção o flebótomo (mosquito transmissor da leishmaniose) e utilizar produtos que evitem a sua picada, como *Advantix* ou a coleira *Scalibor*. Relativamente aos gatos, há que ter em conta certos fatores, como os seus hábitos de higiene e optar por produtos *spot-on* (*i.e.*, de aplicação local). Uma vez que a permetrina é tóxica para gatos, não se pode usar *Pulvex* nem *Advantix* nestes animais, podendo-se usar *Frontline* ou *Advantage*. Torna-se assim crucial, perante as características do animal, o seu peso, a patologia e a localização geográfica, a

Tratamento Farmacológico da Obesidade

atuação do farmacêutico. Este deve manter-se atualizado e informado, de forma a poder prestar o melhor aconselhamento.

2.10.6 Dispositivos médicos

Conforme exposto no DL n.º 273/95, de 23 de outubro, entende-se por dispositivo médico qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado, incluindo os suportes lógicos necessários para o seu bom funcionamento, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios e seja destinado a ser utilizado em seres humanos para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, de uma lesão ou de uma deficiência, estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico e controlo da contração.

Os dispositivos médicos estão divididos em quatro classes de risco, atendendo à vulnerabilidade do corpo humano e aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico. Esta classificação é atribuída pelo seu fabricante, tendo em conta as regras de classificação estabelecidas pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho:

- **Dispositivos médicos de classe I - Baixo risco**

Exemplos: sacos coletores de urina, fraldas para a incontinência, meias de compressão, pulsos, meias e joelheiras elásticas, canadianas, seringas sem agulha, algodão hidrófilo e ligaduras.

- **Dispositivos médicos de classe IIa - Médio risco**

Exemplos: compressas de gaze hidrófila, pensos de gaze não impregnados com medicamentos, adesivos oclusivos para uso tópico, agulhas das seringas e lancetas.

- **Dispositivos médicos classe IIb - Médio risco**

Exemplos: material de penso para feridas ulceradas extensas e crónicas, material de penso para queimaduras graves, canetas de insulina, preservativos, dispositivos destinados especificamente a ser utilizados na desinfeção, limpeza, lavagem ou hidratação de lentes de contacto, soluções de conforto para portadores de lentes de contacto.

- **Dispositivos médicos classe III - Alto risco**

Exemplos: preservativos com espermicida, pensos com medicamentos, dispositivos que incorporam uma substância medicamentosa e que constituem um

Tratamento Farmacológico da Obesidade

único produto não reutilizável e em que a ação da substância é acessória à do dispositivo.

Na Farmácia Reis, são dispensados dispositivos médicos de todas as classes, embora com maior frequência da classe I, tendo eu sentido dificuldades no aconselhamento de alguns deles.

2.11 Educação para a Saúde

A Educação para a saúde é o processo ativo, que pretende criar na população, conhecimentos, habilidades e atitudes para saber prevenir e lidar com a doença, oferecendo-lhe a possibilidade de participar na tomada de decisões acerca da sua saúde. A educação para a saúde visa mudar os comportamentos individuais de risco e, deste modo, melhorar a saúde das pessoas (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

Constituem, assim, objetivos da educação para a saúde a promoção da saúde e a prevenção da doença. O farmacêutico deve incentivar o utente a informar-se cada vez mais e melhor acerca das questões relacionadas com a saúde, por exemplo consultando informação disponível na Internet, mas não confiando em toda a informação que lá encontra.

A informação transmitida deve ser personalizada, de forma a se adequar aos padrões culturais do doente e, sempre que possível, ao seu estado fisiológico e patológico. O farmacêutico pode, assim, cumprir o seu papel de apoio à comunidade (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

No âmbito da Educação para a saúde, a Farmácia Reis dispõe de consultas de Nutrição mensais, com uma nutricionista. Também neste âmbito, ensinei ainda dois utentes a utilizar dispositivos inalatórios DPI (*i.e.*, inaladores de pó seco, nos quais se inserem cápsulas contendo o pó com o princípio ativo). Refiro ainda uma situação em que um senhor afirmou ter sarna, notando-se borbulhas nos seus braços e que, segundo ele, estavam espalhadas por todo o corpo. Aconselhei-lhe o Caladryl, em suspensão cutânea, mas o senhor recusou, uma vez que noutra ocasião em que tivera sarna, o Caladryl não lhe tinha feito efeito, apenas o sabonete de alcatrão. Por esse motivo, dispensei-lhe o referido sabonete, juntamente com um anti-histamínico em comprimidos, para aliviar os sintomas pruriginosos. Expliquei-lhe também a causa desta doença de pele (ácaros), bem como a importância de lavar a roupa da cama com água bem quente, e aconselhei-o a consultar um médico, de modo a ter certeza que a sua doença era mesmo sarna pois, caso não fosse, aquele tratamento podia não ser o mais adequado.

2.12 Prevenção da Doença

Os programas de prevenção da doença devem estar focados na diminuição dos fatores de risco, no atraso da progressão da doença e em evitar as consequências da doença. Para isto, os farmacêuticos devem capacitar a população para o controlo de situações de risco que possam levar ao aparecimento de problemas de saúde (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

Durante o estágio, procurei contribuir para que os doentes modificassem e/ou adquirissem os hábitos e estilos de vida necessários para alcançar os objetivos terapêuticos e prevenir possíveis complicações agudas e crónicas dos seus problemas de saúde. Por exemplo, uma utente a quem medi a pressão arterial apresentou queixas de tonturas, podendo estas ser resultantes de uma súbita descida da pressão sistólica (cujo valor medido foi de 99 mmHg) ou de problemas a nível da vesícula biliar, tendo a senhora referido que tem comido muitos grelos ultimamente. Aconselhou-se esta utente a ir ao médico. A uma outra utente, com hipertensão de grau 3, aconselhei o uso de *Bonsalt* (sal sem sódio) para temperar os alimentos, uma vez que tomar a medicação antihipertensora por si só não é suficiente, são necessários cuidados com a alimentação, nomeadamente reduzir a quantidade de sal ingerida. Aconselhei ainda um utente que apresentou um valor de colesterol total de 222 mg/dl a consultar o médico, de modo a considerar a necessidade de medicação, e a ter mais cuidado com a alimentação, uma vez que o utente admitiu não evitar qualquer alimento. Ainda neste âmbito, uma senhora queixou-se de ter tido a sensação que ía desmaiar e, em simultâneo, sentir um aumento da frequência cardíaca. Medi-lhe a tensão arterial, cujos valores se encontravam normais (123 mmHg/74 mmHg), bem como a frequência cardíaca. Expliquei-lhe que era provável a senhora ter tido uma quebra de tensão, ao qual o seu organismo respondeu com uma taquicardia reflexa, que constitui um mecanismo de defesa do organismo nessas situações. O facto de esta utente ter referido sentir fadiga e ansiedade, devido ao trabalho, reforça esta hipótese. Porém, como a utente acrescentou que lhe fora diagnosticado há pouco tempo um problema na válvula mitral e que tinha exames ao coração marcados por esse motivo, aconselhei-a a consultar um cardiologista.

2.13 Seguimento Farmacoterapêutico

O seguimento farmacoterapêutico realiza-se através da deteção de Problemas Relacionados com a Medicação (PRM), tendo em vista a prevenção e a resolução de Resultados Negativos associados à Medicação (RNM). Esta prática implica um compromisso que deve ser disponibilizado de forma continuada, sistemática e documentada, em colaboração com o doente e com os restantes profissionais do sistema de saúde, com o objetivo de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida do doente (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

Tratamento Farmacológico da Obesidade

O Método Dáder foi desenvolvido por um grupo de investigação em Atenção Farmacêutica da Universidade de Granada, sendo uma ferramenta simples e sistematizada de seguimento farmacoterapêutico. É constituído por diferentes documentos, que foram desenhados para apoiar a sua aplicação em termos práticos e em diferentes realidades, seja na farmácia comunitária, a nível hospitalar ou até em lares de idosos (Hernández 2009). O método de seguimento farmacoterapêutico baseia-se na obtenção da História Farmacoterapêutica do doente, isto é, nos problemas de saúde que este apresenta, nos medicamentos que utiliza e na sua avaliação, de forma a identificar e resolver os possíveis RNM que o doente apresente. É importante que o médico prescritor seja encorajado a analisar os resultados, em colaboração com o farmacêutico (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

Após a identificação dos RNM, o farmacêutico elabora, em conjunto com o doente, um plano de cuidados farmacêuticos, ou seja, um conjunto de intervenções que o doente e o farmacêutico acordam realizar, de modo a resolver os RNM detetados.

É também elaborado um Plano de Seguimento, isto é, um programa de visitas combinado entre o doente e o farmacêutico, de forma a assegurar que os medicamentos que o doente toma são apenas aqueles que ele necessita e que os mesmos continuam a ser os mais efetivos e seguros (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

No âmbito do seguimento farmacoterapêutico, aconselhei, por exemplo, uma senhora de idade que, apesar de ser medicada com Irbesartan + Hidroclorotiazida, apresentou em dois dias diferentes uma pressão sistólica média de 165 mmHg, tendo-a aconselhado a consultar o médico, no sentido de rever a sua medicação. Dias depois, a utente regressou à farmácia depois de ter ido ao médico, que, além da medicação anteriormente referida, lhe receitou também Nifedipina. Com a terapêutica combinada, os seus valores de pressão sistólica começaram a diminuir, ainda que não tanto quanto desejável, talvez devido ao facto de a senhora ser nervosa por natureza (esta utente tomava também diariamente uma benzodiazepina).

2.14 Uso racional do medicamento

O uso racional do medicamento consiste na utilização do medicamento selecionado, dispensado corretamente, tomado na altura e dose certas, com intervalos e duração adequados. O fármaco deve ser efetivo e com relação positiva benefício/risco e benefício/custo. O uso racional dos medicamentos tem como finalidade a promoção de uma prescrição racional e do uso correto dos medicamentos (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

A informação ao utente é fundamental para o uso racional dos medicamentos, devendo para isso o farmacêutico conhecer a necessidade da terapêutica e os cuidados específicos associados à mesma. A informação e o aconselhamento prestados pelo farmacêutico devem

Tratamento Farmacológico da Obesidade

abordar tanto os benefícios como os riscos dos medicamentos, tendo como finalidade maximizar o resultado terapêutico. O farmacêutico deve procurar assegurar-se de que o utente não tem dúvidas sobre as precauções a ter com a utilização do medicamento, a forma como deve ser tomado e a duração do tratamento.

A linguagem utilizada dever ser adaptada ao nível sociocultural do utente. Ainda assim, a informação deve ser prestada tanto quanto possível de uma forma normalizada e nacional e internacionalmente aceite (Ordem dos Farmacêuticos 2009). A informação transmitida ao utente deve ser simples, clara e compreensível, recorrendo, se necessário, a frases orientadas para a ação e respeitando a autonomia e a capacidade de decisão do utente. O farmacêutico deve incentivar o utente a ler a informação sobre os medicamentos que vai tomar (*e.g.*, o folheto informativo) e a solicitar esclarecimentos sempre que tiver dúvidas (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

Durante o estágio, elaborei, neste âmbito, panfletos destinados aos utentes que tomam benzodiazepinas, pelo facto de haver um número considerável de utentes a pedir este tipo de medicamentos sem receita médica (*i.e.*, em venda suspensa). Procurei utilizar uma linguagem simples, acessível a todos os utentes e alguns deles afirmaram sentir os sintomas de dependência física e psíquica referidos no panfleto (Anexo VIII).

2.15 Farmacovigilância

A farmacovigilância “tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos” (Ordem dos Farmacêuticos 2009). Esta atividade é realizada através da identificação de reações adversas a medicamentos (RAM) e da notificação das RAM's ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Em Portugal, o sistema foi instituído, apenas, em 1992, tendo em 2000 sido introduzidas as unidades regionais de farmacovigilância (norte, centro e sul).

O farmacêutico tem o dever de estar atento e de comunicar com celeridade as suspeitas de reações adversas de que tenha conhecimento e que possam ter sido causadas pelos medicamentos. (Ordem dos Farmacêuticos 2009). Deve ser obtida informação sobre os sinais e sintomas das reações adversas, a relação destas com a toma do medicamento, o medicamento suspeito, a data de início e suspensão do mesmo, outros medicamentos que o doente esteja a tomar (incluindo os MNSRM). Qualquer suspeita de reação adversa que preocupe o profissional de saúde deverá ser notificada. O formulário de notificação de reações adversas pode ser obtido *online* no sítio do INFARMED, assim como os contactos das Unidades de Farmacovigilância para as quais deverá ser enviado.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Durante o estágio, um utente medicado há quinze dias para a hipertensão referiu sentir os pés inchados (edema dos membros inferiores) desde que iniciou a referida medicação e que havia verificado no folheto informativo que este era um dos possíveis efeitos adversos do medicamento em causa. Aconselhei o utente a consultar o médico, de forma a rever a sua medicação.

2.16 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Para realizar seguimento farmacoterapêutico, o farmacêutico necessita da informação de parâmetros bioquímicos ou biológicos implicados na efetividade e na segurança da medicação, dado que a sua determinação permite a medição de indicadores para avaliação do estado de saúde do doente. Os aparelhos de determinação utilizados devem estar devidamente validados e calibrados (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

Durante o estágio efetuei medições da tensão arterial, da glicémia e do colesterol total, tendo registado os valores num cartão fornecido aos utentes, para um melhor seguimento farmacoterapêutico. No início, tive dificuldade em dominar a técnica de medição do colesterol total, uma vez que o aparelho é muito sensível relativamente à quantidade de sangue colocada na tira e não pode ser levantado da mesa, mas neste momento sinto-me mais à vontade na execução da mesma. Na Farmácia Reis determinam-se também os níveis de triglicéridos. Já se realizou a medição dos níveis de PSA, mas neste momento os testes encontram-se esgotados.

As medições da Glicémia, do Colesterol Total e dos Triglicéridos são realizadas usando um equipamento de determinação própria e tiras reativas específicas, descartáveis. Este tipo de aparelhos funciona do seguinte modo: perante uma amostra de sangue capilar recolhido no momento com a ajuda de uma tira, o aparelho faz uma análise bioquímica ao sangue e expressa o resultado de forma numérica. Juntamente com os aparelhos, vêm também lancetas, com as quais se pica o utente no local onde vai ser extraída a amostra de sangue. A técnica é executada segundo as indicações do fabricante do aparelho. É também importante realizar este procedimento com luvas, bem como desinfetar o dedo picado com etanol a 70% no final do procedimento.

Todas as medições são realizadas no gabinete de boas práticas, de forma a ficarem asseguradas as condições de privacidade, iluminação e temperatura necessárias. Nesse gabinete existem recipientes específicos para a recolha de resíduos contaminados (e.g., tiras, lancetas, algodão com sangue), sendo as luvas e lancetas de utilização única.

2.16.1 Medição da Pressão Arterial

A hipertensão é uma elevação persistente da pressão arterial (PA). Considera-se hipertensão sistólica isolada quando a pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e a pressão arterial diastólica < 90 mmHg (Wells 2009). No dia-a-dia da farmácia comunitária verifica-se uma frequente solicitação por parte dos utentes para a medição da pressão arterial. Além disso, grande parte dos doentes medicados com anti-hipertensores controla a sua pressão arterial na farmácia. A importância da determinação da pressão arterial reside não só no controlo da eficácia do tratamento anti-hipertensor, mas também no diagnóstico de doentes hipertensos.

Na Farmácia Reis, a medição da pressão arterial é efetuada com um aparelho automático. Pergunta-se aos utentes se fumaram, beberam café ou praticaram algum tipo de exercício físico nos últimos 30 minutos. Após alguns minutos de repouso, é-lhes feita a medição, colocando-se a braçadeira no seu braço esquerdo. Procura-se proporcionar um ambiente calmo e confortável e pede-se aos utentes que não falem durante a medição, para que o valor não seja alterado por esse facto. Após cada medição, os valores da pressão arterial sistólica e diastólica são registados no cartão do utente, com a finalidade de elaborar um histórico de registos, que permita auxiliar os profissionais de saúde e o próprio doente em futuras medições.

Tabela 4: Classificação da Pressão Arterial, segundo a Direção Geral da Saúde (Direção Geral da Saúde).

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica (mmHg)
Normal	< 120	e	< 80
Pré-hipertensão	120 - 139	ou	80 - 89
Hipertensão de grau 1	140 - 159	ou	90 - 99
Hipertensão de grau 2	≥ 160	ou	≥ 100

Os valores de PA a atingir são os seguintes:

- $< 140/90$ mmHg para a maioria dos doentes.
- $< 130/80$ mmHg para doentes com diabetes mellitus, doença renal crónica, doença das artérias coronárias (enfarte agudo do miocárdio, angina), aterosclerose não coronária (choque isquémico, ataque isquémico momentâneo, doença arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal) ou um risco $\geq 10\%$ no risco de Framingham de vir a sofrer doença das coronárias fatal ou enfarte do miocárdio não fatal.
- $< 120/80$ mmHg para doentes com disfunção ventricular esquerda.

Caso a pressão arterial do doente não se encontre no intervalo de valores considerados normais, o farmacêutico deverá conversar com o doente acerca dos seus hábitos alimentares,

Tratamento Farmacológico da Obesidade

consumo de álcool, tabaco e sedentarismo, de forma a aconselhar novas medidas para um melhor controlo da pressão arterial. No entanto, sempre que necessário, o farmacêutico deve encaminhar o doente para o médico (Wells 2009).

A pressão sistólica apresenta uma maior capacidade preditiva do risco cardiovascular do que a pressão diastólica, devendo ser usada como marcador clínico primário do controlo da hipertensão.

As principais causas de morte em indivíduos hipertensos são os acidentes cerebrovasculares, eventos cardiovasculares e a insuficiência renal. A probabilidade de morte prematura correlaciona-se com a severidade da elevação da pressão arterial (Mancia 2007).

2.16.2 Determinação da Glicémia Capilar

A determinação da glicémia é fundamental para o controlo da diabetes mellitus, permitindo orientar o doente relativamente à sua alimentação. A medição da glicémia, para despiste de diabetes mellitus tipo 2, deve ser realizada preferencialmente em jejum. No entanto, também podem ser realizadas medições pontuais, a qualquer hora do dia (glicémia ocasional), ou após uma refeição (glicémia pós-prandial).

Os níveis elevados de glicémia no sangue podem produzir complicações graves em doentes diabéticos, nomeadamente, retinopatia, neuropatia, doença coronária, nefropatia, doença vascular periférica e úlceras nos pés.

O tratamento da diabetes mellitus passa por um controlo glicémico, que deverá ser o mais rigoroso possível. Faz parte da política das empresas produtoras de glucómetros e das farmácias portuguesas a cedência gratuita destes aparelhos aos doentes com diabetes. No entanto, torna-se necessário que o doente diabético os saiba utilizar corretamente, desempenhando o farmacêutico aqui um papel importante. É sempre necessário ter em atenção o tempo que passou desde a última refeição, uma vez que os valores de glicémia são completamente diferentes quando determinados em jejum ou após uma refeição. Toda a informação prestada aos utentes deve ter em conta os seguintes valores de referência:

Tabela 5: Valores de referência da glicémia capilar.

Glicémia	Valor de referência (mg/dL)
Em jejum	< 100
Pós-prandial	< 140

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Se surgir um valor de glicemia em jejum superior a 100 mg/dL num utente sem diagnóstico de diabetes, deve ser efetuada uma segunda medição. Caso se confirme o valor, pode ser aconselhada uma dieta rica em fibras e com baixo teor de hidratos de carbono e lípidos, bem como exercício físico moderado, pedindo-se ao utente que volte mais tarde, para se proceder a uma terceira medição. Se esta se mantiver superior ao normal, dever-se-á encaminhar o utente para uma consulta da especialidade.

As medições com estes aparelhos não devem ser encaradas como diagnóstico de diabetes. Elas são úteis apenas para controlar/rastrear a glicemia e detetar qualquer situação fora do normal. Na Farmácia Reis, este serviço é procurado tanto por diabéticos (com o objetivo de avaliar a efetividade do tratamento e/ou dieta), como por pessoas preocupadas com a sua saúde, que fazem o rastreio para se sentirem “mais descansadas”. É da responsabilidade do farmacêutico informar o utente acerca dos valores que obteve e explicar o significado dos mesmos, de forma a não gerar pânico no utente.

2.16.3 Determinação do Colesterol Total e dos Triglicéridos

O colesterol é um fator de risco para a aterosclerose. Juntamente com outros fatores, como o tabagismo, o *stress*, a hipertensão e a falta de exercício físico, aumenta o risco de doença cardiovascular. As principais causas de hipercolesterolemia são os erros alimentares e a falta de exercício físico. A medicação para baixar os níveis de colesterol é bastante dispendiosa, pelo que pessoas com mais dificuldades económicas deixam de tomá-la, principalmente após um resultado mais favorável numa análise. O farmacêutico deve, por isso, estar atento a esta situação, explicando a importância de não abandonar a terapêutica. Existem ainda medicamentos naturais que podem ser utilizados no tratamento da hipercolesterolemia, por exemplo à base de ácidos gordos ómega-3, apresentando, porém, a desvantagem de não serem comparticipados.

A informação prestada aos utentes tem em conta os seguintes valores de referência:

Tabela 6: Valores de referência do Colesterol total (Graham 2007).

Colesterol Total	Valores de referência (mg/dL)
Normal	< 190
Normal elevado	190 - 239
Muito elevado	≥ 240

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Valores de colesterol total superiores a 240 mg/dL requerem uma maior atenção, podendo levar o farmacêutico a encaminhar o utente para o seu médico.

À semelhança da hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia constitui um fator de risco de doença cardiovascular, pelo que a sua determinação é fundamental como medida de controlo e de diagnóstico precoce de indivíduos com risco de desenvolver uma doença cardiovascular. Ao contrário do valor do colesterol total, o valor dos triglicéridos sofre grandes variações ao longo do dia, sendo afetado pela ingestão de alimentos, pelo que as determinações devem ser feitas de manhã, após um jejum de 12 horas. Toda a informação prestada aos utentes deve ter em conta os seguintes valores de referência:

Tabela 7: Valores de referência dos Triglicéridos (Graham 2007).

Triglicéridos	Valores de referência (mg/dL)
Normal	< 150
Normal elevado	150 - 200
Elevado	200 - 499
Muito elevado	≥ 500

Os fatores de risco que contribuem para a hipertrigliceridemia na população em geral incluem: Obesidade e sobrepeso, sedentarismo, consumo excessivo de álcool, dietas ricas em carboidratos, algumas doenças (e.g., DM2, insuficiência renal crónica), desordens genéticas e alguns fármacos (e.g., corticosteróides, estrogénios, doses elevadas de bloqueadores β -adrenérgicos).

2.16.4 Medição do Peso, Altura e Determinação do IMC

Dado que a obesidade é um fator de risco de várias patologias, tais como doenças cardiovasculares, torna-se imprescindível controlar o peso. Tal como foi referido anteriormente, na Farmácia Reis existe, na sala de atendimento ao público, uma balança com uma craveira acoplada, de modo a ser possível medir em simultâneo quer o peso quer a altura. O aparelho imprime um talão, no qual, além destas medidas, consta o IMC, calculado a partir do quociente $\text{Peso (kg)} / \text{Altura (m)}^2$, a massa de gordura e a percentagem de gordura corporal, bem como os intervalos nos quais esses valores se devem situar. Antes de obter este talão, o utente deve inserir a sua idade e o seu sexo.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Tabela 8: Classificação do Sobrepeso e da Obesidade, de acordo com o IMC.

	IMC (kg/m ²)	Classe de Obesidade
Baixo Peso	< 18,5	
Normal	18,5 - 24,9	
Peso excessivo	25,0 - 29,9	
Obesidade	30,0 - 34,9	I
	35,0 - 39,9	II
Obesidade mórbida	≥ 40	III

2.16.5 Testes de Gravidez

O teste de gravidez baseia-se na pesquisa da hormona gonadotrofina coriônica-beta humana (β -HCG), produzida pela placenta e que surge no soro e urina da mulher grávida cerca de 7 dias após a fecundação. É uma análise imunológica baseada na pesquisa de anticorpos monoclonais dirigidos contra aquela hormona, na urina. O limite de deteção para este teste é de 25mUI/ml de HCG, pelo que o teste deve ser realizado com a primeira urina da manhã, por ser a mais concentrada, a partir do primeiro dia de ausência de menstruação. Para determinar o resultado do teste, avalia-se o aparecimento ou não de uma banda na zona de controlo e na zona de teste.

O farmacêutico deve estar preparado para realizar o teste de gravidez na farmácia ou para explicar de um modo correto a sua execução à utente que o adquira, de forma a garantir uma correta utilização do mesmo e resultados fidedignos. Na entrega do resultado, a postura do farmacêutico deverá ser calma e neutra, procurando analisar o comportamento da utente e assim adaptar o seu aconselhamento.

2.17 Administração de Medicamentos

A administração de medicamentos é normalmente realizada pelo doente em ambulatório ou pelo enfermeiro no doente internado. No âmbito da lei em vigor, o farmacêutico poderá facultar estes serviços em situações definidas (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

Na Farmácia Reis não é realizada a administração de vacinas nem de injeções.

No entanto, “o farmacêutico deve ser capaz de informar o utente sobre os cuidados a seguir relativos à toma das diferentes formulações galénicas” (Ordem dos Farmacêuticos

Tratamento Farmacológico da Obesidade

2009) Sempre que um utente adquiere medicamentos injetáveis, procura-se saber quem lhe vai administrar os mesmos, seja em casa, no hospital ou no centro de saúde.

2.18 Contabilidade e Gestão

2.18.1 Gestão do receituário

O Sifarma 2000 atribui um número e um lote a cada receita quando esta é processada durante o atendimento. Na impressão do verso da receita processada no fim do atendimento, são relevantes os seguintes parâmetros: identificação da farmácia e do diretor técnico; data de aviamento e código de trabalho do colaborador responsável pelo aviamento; código do organismo participante; número da receita, lote e série; os códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados, acompanhados do nome da especialidade, forma farmacêutica, dosagem e dimensão da embalagem; o custo de cada medicamento e os encargos de utente e do organismo correspondentes ao mesmo; custo total da receita e os encargos totais do utente e do organismo participante. Antes, durante e logo após o aviamento, o farmacêutico deve conferir sempre a receita, por forma a corrigir de imediato qualquer problema que lhe esteja associado.

Após serem organizadas em lotes de 30 receitas, estas são conferidas novamente, sendo impressos pelo farmacêutico/técnico responsável os verbetes de identificação do lote. Este documento emitido por via informática consiste num resumo das 30 receitas desse lote, devendo ser carimbado e estar anexado às receitas que formam esse lote. No final do mês, é emitida, após o fecho dos lotes e para cada organismo, uma relação resumo dos lotes e uma fatura que, juntamente com a totalidade dos lotes correspondentes ao SNS, é enviada para o Centro de Conferência de Receituário.

A farmácia tem que enviar ao INFARMED, até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa, a listagem de todas as receitas especiais aviadas, na qual constem os dados do adquirente e do doente. No que se refere às receitas manuais, a farmácia tem que enviar ao INFARMED cópia destas receitas, até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa (INFARMED 2012).

O receituário dos diversos organismos, que não o SNS, tem de ser avaliado mensalmente pela ANF, de modo a que a farmácia possa ser reembolsada no montante correspondente à participação de cada um dos respetivos organismos.

2.18.2 Documentos contabilísticos

Entre os documentos presentes no dia a dia de uma farmácia comunitária, destacam-se os seguintes:

Tratamento Farmacológico da Obesidade

Guia de remessa: É o documento que acompanha a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia. Este documento deve encontrar-se no exterior da encomenda, para a eventualidade de ocorrer uma inspeção. Permite conferir a encomenda, constando da mesma as seguintes informações: número da guia, identificação de quem envia (nome, morada, telefone, fax) e de quem recebe (nome, morada, número de cliente, número de contribuinte); hora e local de expedição; hora e local de chegada; identificação do conteúdo quanto à qualidade e à quantidade, preço de custo, taxa de IVA e PVP de cada produto e o valor total da fatura a pagar. As guias de remessa devem ser arquivadas, na farmácia, por um período de dois anos.

Fatura: É o documento que caracteriza a encomenda relativamente à qualidade, quantidade, preço e taxas de IVA. Deve ser conferida após a sua chegada à farmácia, juntamente com a guia de remessa.

Recibo: É o documento que comprova um pagamento efetuado pela farmácia. Ao proceder ao pagamento, a farmácia emite a respetiva nota de lançamento, arquivando o seu duplicado.

Nota de devolução: É o documento emitido quando é processada uma devolução. Deve conter a identificação da farmácia, o número da nota de devolução, a identificação do fornecedor, a enumeração dos produtos constantes, referindo a quantidade, os preços de venda e de custo, a taxa de IVA e o motivo de devolução.

Nota de crédito: É o documento enviado pelo fornecedor quando receciona a nota de devolução.

Inventário: Consiste na quantificação de todos os produtos em *stock* da farmácia. Para cada produto, são mencionados os seguintes parâmetros: prateleira onde se localiza; fornecedor; código, nome e forma de apresentação do produto; existências; custo unitário e valor sem IVA. O inventário será remetido aos serviços de contabilidade.

Balancete: É um complemento ao balanço, realizado todos os meses pelo contabilista. O balancete permite ao farmacêutico ir avaliando a situação económica da farmácia.

2.18.3 Mecanismos fiscais

O IVA é o imposto sobre o valor acrescentado, sendo pago todos os meses ou trimestralmente. Depende do valor das compras e vendas de cada mês e não do inventário. Numa farmácia existem 2 tipos de IVA: IVA a 6% e IVA a 23%.

O IRS é o Imposto de Rendimento de pessoas Singulares. É relativo ao ordenado dos funcionários e o seu valor depende de cada situação em particular. Todos os produtos com 6% de IVA podem ser deduzidos nas despesas de IRS, enquanto que os produtos com IVA de 23% só são deduzíveis quando acompanhados da respetiva receita médica.

Tratamento Farmacológico da Obesidade

O IRC é o Imposto de Rendimento de pessoas Coletivas e é calculado com base no rendimento gerado pela farmácia no ano em causa.

2.19 Qualidade dos serviços farmacêuticos

O diretor técnico da farmácia é o responsável pelo estabelecimento, documentação, implementação, manutenção e melhoria contínua do sistema de gestão da qualidade e é responsável por todas as atividades com influência na qualidade dos serviços prestados pela farmácia (Ordem dos Farmacêuticos 2009). É necessária uma boa gestão dos equipamentos, do sistema informático, das compras e avaliação de fornecedores, da formação e recursos humanos, bem como um bom controlo das instalações e das condições ambientais e de segurança.

Deve ser objetivo da farmácia alcançar a satisfação dos seus utentes em todas as suas atividades. De acordo com o Manual de Boas Práticas para a Farmácia Comunitária, devem ser estabelecidos procedimentos e mantidos os registos relativos à resolução de reclamações, à medição periódica da satisfação dos utentes e às ações consequentes. Devem ser planeadas e realizadas periodicamente auditorias internas para determinar se o sistema de gestão da qualidade e todas as atividades técnicas estão conforme os requisitos definidos. Deve ser efetuada uma revisão periódica planeada e registada dos procedimentos e métodos utilizados na farmácia. Devem ser identificadas todas as fontes de potenciais não-conformidades ou oportunidades de melhoria e desencadeadas ações preventivas. Devem ser documentados, desenvolvidos e implementados planos de ação para a melhoria. Posteriormente, devem ser submetidos à direção técnica os resultados das ações empreendidas, para revisão e eventual implementação das alterações. Por fim, devem ser definidos indicadores da qualidade para monitorização e avaliação sistemática dos serviços prestados pela farmácia (Ordem dos Farmacêuticos 2009).

3 Formações

Durante o estágio, tive a oportunidade de assistir a formações, internas e externas à farmácia, que em muito contribuíram para o enriquecimento da minha formação académica e melhoria do meu desempenho durante o atendimento dos utentes. Foram elas: “Avène - o cuidado essencial das peles sensíveis”, “Spidifen, Fluimucil, Fluirespira e Movendo” (da Zambon), “Síndrome varicosa/ lb-u-ron” (da Bene farmacêutica), “Rinite alérgica e urticária” (da Sanofi Aventis) e Sikendiet (Anexo IX).

4 Conclusão

O estágio em farmácia comunitária foi, sem dúvida, uma experiência enriquecedora no meu percurso académico, tendo-me permitido perceber a realidade da profissão farmacêutica e, assim, fazer-me sentir mais preparado para o mercado de trabalho.

Este estágio proporcionou-me um conhecimento detalhado de todos os aspetos relacionados com o funcionamento de uma farmácia comunitária e também a aquisição de novos conhecimentos, através de formações internas e externas. Constituiu um período muito importante de aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica, tendo permitindo um relação próxima com o doente.

No início, senti algumas dificuldades e insegurança no aconselhamento dos utentes, bem como na receção de encomendas e na execução da técnica de medição do colesterol total, mas com o tempo penso ter melhorado o meu desempenho, ainda que tenha muito a melhorar. Nas primeiras semanas, tive também alguma dificuldade em associar alguns nomes comerciais aos princípios ativos correspondentes. Contudo, durante a reposição de medicamentos tive oportunidade de me familiarizar com os mesmos e com os aspetos das embalagens, o que facilitou o meu trabalho quando comecei a atender os utentes. Revelei também algumas dificuldades de concentração e de organização na realização das tarefas, mas esforcei-me no sentido de melhorar, por forma a diminuir a ocorrência de erros no meu trabalho (e.g., dispensa de uma forma farmacêutica diferente da prescrita ou de uma embalagem com um número diferente de unidades, aviamento de uma receita fora de validade).

Um dos aspetos mais gratificantes deste estágio foi a possibilidade de interação com uma grande variedade de utentes (incluindo invisuais e surdos-mudos), o que requer uma grande capacidade de adaptação por parte do farmacêutico, e o estabelecimento de laços com alguns utentes habituais da farmácia, que permitiu um melhor acompanhamento da sua situação clínica e, assim, um aconselhamento mais direcionado. Pude constatar a importância que a maior parte da população atribui ao farmacêutico comunitário e que o seu papel é, felizmente, reconhecido pelas pessoas, que confiam nos seus conhecimentos.

Tenho consciência que tenho um caminho longo a percorrer (assim espero) e de que a aprendizagem será constante, uma vez que dúvidas irão sempre surgir em situações futuras e que o conhecimento nesta área está em constante evolução, requerendo uma permanente atualização. Contudo, apesar da difícil situação que enfrenta atualmente a sociedade portuguesa, em relação à qual a profissão farmacêutica não se encontra imune, saio deste estágio mentalizado da importância desta profissão, não só pela prestação de cuidados de saúde especializados, como também pelo simples facto de o farmacêutico ouvir o doente, que necessita de sentir que alguém lhe dá atenção e se preocupa com o seu bem-estar.

Referências Bibliográficas

- Abubakari, A. R., Lauder, W., Jones, M. C., Kirk, A., Agyemang, C. & Bhopal, R. S. (2009). Prevalence and time trends in diabetes and physical inactivity among adult West African populations: the epidemic has arrived. *Public Health*, 123(9), 602-614.
- Allison, D. B., Gadde, K. M., Garvey, W. T., Peterson, C. A., Schwiers, M. L., Najarian, T., Tam, P. Y., Troupin, B. & Day, W. W. (2012). Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*, 20(2), 330-342.
- Amat di San Filippo, C., Taylor, M. R., Mestroni, L., Botto, L. D. & Longo, N. (2008). Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*, 94(2), 162-166.
- American Diabetes Association. (2012). Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012/01/04. 35 Suppl 1, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187471>.
- Anderson, J. W. (2007). Orlistat for the management of overweight individuals and obesity: a review of potential for the 60-mg, over-the-counter dosage. *Expert Opin Pharmacother*, 8(11), 1733-1742.
- Arias, H. R., Santamaria, A. & Ali, S. F. (2009). Pharmacological and neurotoxicological actions mediated by bupropion and diethylpropion. *Int Rev Neurobiol*, 88 223-255.
- Arima, H. & Oiso, Y. (2010). Positive effect of baclofen on body weight reduction in obese subjects: a pilot study. *Intern Med*, 49(19), 2043-2047.
- Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Suda, M., Koh, T., Natsui, K., Toyooka, S., Shirakami, G., Usui, T., Shimatsu, A., Doi, K., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. & Nakao, K. (2001). Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10), 4753-4758.
- Aronne, L., Fujioka, K., Aroda, V., Chen, K., Halseth, A., Kesty, N. C., Burns, C., Lush, C. W. & Weyer, C. (2007). Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(8), 2977-2983.
- Aronne, L. J., Finer, N., Hollander, P. A., England, R. D., Klioze, S. S., Chew, R. D., Fountaine, R. J., Powell, C. M. & Obour, J. D. (2011). Efficacy and safety of CP-945,598, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, on weight loss and maintenance. *Obesity (Silver Spring)*, 19(7), 1404-1414.
- Aronne, L. J., Halseth, A. E., Burns, C. M., Miller, S. & Shen, L. Z. (2010). Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)*, 18(9), 1739-1746.
- Asmar, M., Bache, M., Knop, F. K., Madsbad, S. & Holst, J. J. (2010). Do the actions of glucagon-like peptide-1 on gastric emptying, appetite, and food intake involve release of amylin in humans? *J Clin Endocrinol Metab*, 95(5), 2367-2375.
- Astrup, A., Meier, D. H., Mikkelsen, B. O., Villumsen, J. S. & Larsen, T. M. (2008). Weight loss produced by tesofensine in patients with Parkinson's or Alzheimer's disease. *Obesity (Silver Spring)*, 16(6), 1363-1369.
- August, G. P., Caprio, S., Fennoy, I., Freemark, M., Kaufman, F. R., Lustig, R. H., Silverstein, J. H., Speiser, P. W., Styne, D. M. & Montori, V. M. (2008). Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(12), 4576-4599.
- Avvo. (2012). Qsymia- Phenteramine/ Topiramate for weight reduction. Retrieved October 2012, from <http://www.avvo.com/health-guides/qsymia--phenteramine-topiramate-for-weight-reduction>.
- Ayyad, C. & Andersen, T. (2000). Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev*, 1(2), 113-119.
- Batterham, R. L., ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., Zelaya, F. O., Barker, G. J., Withers, D. J. & Williams, S. C. (2007). PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*, 450(7166), 106-109.
- Bello, N. T. & Zahner, M. R. (2009). Tesofensine, a monoamine reuptake inhibitor for the treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs*, 10(10), 1105-1116.
- Bensaid, M., Gary-Bobo, M., Esclangon, A., Maffrand, J. P., Le Fur, G., Oury-Donat, F. & Soubrie, P. (2003). The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acip30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol*, 63(4), 908-914.
- Bradley, D. P., Kulstad, R., Racine, N., Shenker, Y., Meredith, M. & Schoeller, D. A. (2012). Alterations in energy balance following exenatide administration. *Appl Physiol Nutr Metab*, 37(5), 893-899.
- Brubaker, P. L. & Anini, Y. (2003). Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol*, 81(11), 1005-1012.
- Bryson, A., de la Motte, S. & Dunk, C. (2009). Reduction of dietary fat absorption by the novel gastrointestinal lipase inhibitor cetilistat in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 67(3), 309-315.
- Cannon, C. P. & Kumar, A. (2009). Treatment of overweight and obesity: lifestyle, pharmacologic, and surgical options. *Clin Cornerstone*, 9(4), 55-68; discussion 69-71.
- Cecchini, M., Sassi, F., Lauer, J. A., Lee, Y. Y., Guajardo-Barron, V. & Chisholm, D. (2010). Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. *Lancet*, 376(9754), 1775-1784.
- Cercato, C., Roizenblatt, V. A., Leanca, C. C., Segal, A., Lopes Filho, A. P., Mancini, M. C. & Halpern, A. (2009). A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)*, 33(8), 857-865.
- Chaudhri, O., Small, C. & Bloom, S. (2006). Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361(1471), 1187-1209.

Pharmacological Treatment of Obesity

- Cigolini, M., Bosello, O., Zancanaro, C., Orlandi, P. G., Fezzi, O. & Smith, U. (1984). Influence of metformin on metabolic effect of insulin in human adipose tissue in vitro. *Diabete Metab*, 10(5), 311-315.
- Cohen, P. A. (2009). Imported fenproporex-based diet pills from Brazil: a report of two cases. *J Gen Intern Med*, 24(3), 430-433.
- Colquitt, J. L., Picot, J., Loveman, E. & Clegg, A. J. (2009). Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003641.
- Cone, R. D., Cowley, M. A., Butler, A. A., Fan, W., Marks, D. L. & Low, M. J. (2001). The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25 Suppl 5 S63-67.
- Cowley, M. A., Smart, J. L., Rubinstein, M., Cerdan, M. G., Diano, S., Horvath, T. L., Cone, R. D. & Low, M. J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 411(6836), 480-484.
- Cummings, D. E. & Overduin, J. (2007). Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*, 117(1), 13-23.
- Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E. & Weigle, D. S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50(8), 1714-1719.
- de Castro, J. J., Dias, T., Chambel, P., Carvalheiro, M., Correia, L. G., Guerreiro, L., Marques, O., Medina, J. L., Nobre, E., Nunes, J. S., Pereira, M. C., Polonia, J., Portugal, J., Raimundo, A., Ruas, A., da Silva, P. M., Vasconcelos, C., Reis, J. L. & Teles, A. G. (2009). A randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of orlistat versus placebo in obese patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Rev Port Cardiol*, 28(12), 1361-1374.
- De Silva, A., Salem, V., Long, C. J., Makwana, A., Newbould, R. D., Rabiner, E. A., Ghatei, M. A., Bloom, S. R., Matthews, P. M., Beaver, J. D. & Dhillon, W. S. (2011). The gut hormones PYY 3-36 and GLP-1 7-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metab*, 14(5), 700-706.
- DeFronzo, R. A., Barzilai, N. & Simonson, D. C. (1991). Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 73(6), 1294-1301.
- Derosa, G., Maffioli, P., Ferrari, I., D'Angelo, A., Fogari, E., Palumbo, I., Randazzo, S. & Cicero, A. F. (2010). Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocr J*, 57(9), 777-786.
- Despres, J. P. & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887.
- Diário da República (2009). Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de Setembro.
- Didangelos, T. P., Thanopoulou, A. K., Bousboulas, S. H., Sambanis, C. L., Athyros, V. G., Spanou, E. A., Dimitriou, K. C., Pappas, S. I., Karamanos, B. G. & Karamitsos, D. T. (2004). The ORLlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin*, 20(9), 1393-1401.
- Drugdevelopment-technology.com. (2011). Cetilistat - Investigational Drug for Obesity. Retrieved August 2012, from <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/cetilistat/#.UCaiod1u38o>.
- EMA. (2007). Questions and answers on the safety of Acomplia (rimonabant). Retrieved July 2012, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012385.pdf.
- EMA. (2010a). Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine. Retrieved July 2012, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500094238.pdf.
- EMA. (2010b). Questions and answers on the withdrawal of medicines containing benfluorex. EMA/811097/2009 Rev. 1 Retrieved July 2012, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Benfluorex_107/WC500094237.pdf.
- EMA. (2012). Byetta exenatide. Retrieved August 2012, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000698/human_med_000682.jsp&jsenable_d=true.
- ESC (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *European Heart Journal*, 28 2375-2414.
- F. Greenway, J. A., R. Atkinson et al. (2006). Bupropion and zonisamide for the treatment of obesity [abstract 52-OR]. *Obesity Research*, 14, A17.
- Faria, A. M., Mancini, M. C., Melo, M. E., Cercato, C. & Halpern, A. (2010). [Recent progress and novel perspectives on obesity pharmacotherapy]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 54(6), 516-529.
- Farooqi, I. S. & O'Rahilly, S. (2009). Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr*, 89(3), 980S-984S.
- FDA. (1997). FDA Announces Withdrawal Fenfluramine and Dexfenfluramine (Fen-Phen). Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm179871.htm>.
- FDA. (2003). Tenuate (R). Retrieved August 2010, from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/11722s029,12546s032lbl.pdf.
- FDA. (2007a). FDA Briefing Document NDA 21-888 Zimulti (rimonabant) Tablets, 20 mg. Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4306b1-fda-backgrounder.pdf>.
- FDA. (2007b). Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071612.pdf>.
- FDA. (2008). What is rimonabant and what are the associated risks? Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm136187.htm>.
- FDA. (2009). Exenatide (marketed as Byetta) Information. Retrieved August 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm113705.htm>.
- FDA. (2010a). CONTRAVE® (NALTREXONE SR/BUPROPION SR COMBINATION) Advisory Meeting Briefing Document. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugAdvisoryCommittee/UCM235671.pdf>.
- FDA. (2010b). FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine). Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>.
- FDA. (2010c). Orlistat (marketed as Alli and Xenical) Information. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm180076.htm>.
- FDA. (2011). FDA approved obesity drugs. Retrieved July 2012, from http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4068B1_05_Approved-Drugs.pdf.

Pharmacological Treatment of Obesity

- FDA. (2012a). FDA approves Belviq to treat some overweight or obese adults. July 2012, from <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm>.
- FDA. (2012b). FDA approves weight-management drug Qsymia. Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm>.
- FDA. (2012c). FDA Briefing Document NDA 22529 Lorqess (lorcaserin hydrochloride) Tablets, 10 mg. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM225631.pdf>.
- FDA. (2012d). Highlights of prescribing information - Victoza. Retrieved July 2012, from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022341s007s009s0131bl.pdf.
- FDA. (2012e). Medication Guide Qsymia™. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM312590.pdf>.
- FDA. (2012f). NDA 22-341 VICTOZA RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS). Accessed July 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202063.pdf>.
- FDA. (2012g). Reference ID: 3074639. Retrieved October 2012, from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020766s0291bl.pdf.
- Field, B. C., Wren, A. M., Peters, V., Baynes, K. C., Martin, N. M., Patterson, M., Alsaraf, S., Amber, V., Wynne, K., Ghatei, M. A. & Bloom, S. R. (2010). PYY3-36 and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans. *Diabetes*, 59(7), 1635-1639.
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L. & Curtin, L. R. (2010). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, 303(3), 235-241.
- Flegal, K. M., Graubard, B. I., Williamson, D. F. & Gail, M. H. (2007). Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*, 298(17), 2028-2037.
- Friedman, J. M. (2009). Leptin at 14 y of age: an ongoing story. *Am J Clin Nutr*, 89(3), 973S-979S.
- Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwiers, M. L. & Day, W. W. (2011). 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. *Lancet*, 377(9774), 1341-1352.
- Gadde, K. M., Yonish, G. M., Foust, M. S. & Wagner, H. R. (2007). Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *J Clin Psychiatry*, 68(8), 1226-1229.
- Garvey, W. T., Ryan, D. H., Look, M., Gadde, K. M., Allison, D. B., Peterson, C. A., Schwiers, M., Day, W. W. & Bowden, C. H. (2012). 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. *Am J Clin Nutr*, 95(2), 297-308.
- Ghandi, S., Aflatoonian, A., Tabibnejad, N. & Moghaddam, M. H. (2011). The effects of metformin or orlistat on obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized open-label study. *J Assist Reprod Genet*, 28(7), 591-596.
- Gilbert, J. A., Gasteyer, C., Raben, A., Meier, D. H., Astrup, A. & Sjodin, A. (2012). The effect of tesofensine on appetite sensations. *Obesity (Silver Spring)*, 20(3), 553-561.
- Goldsbury, C., Goldie, K., Pellaud, J., Seelig, J., Frey, P., Muller, S. A., Kistler, J., Cooper, G. J. & Aepli, U. (2000). Amyloid fibril formation from full-length and fragments of amylin. *J Struct Biol*, 130(2-3), 352-362.
- Graham, I., et al (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *European Heart Journal*, 28 2375-2414.
- Greenway, F. L., Fujioka, K., Plodkowski, R. A., Mudaliar, S., Guttadauria, M., Erickson, J., Kim, D. D. & Dunayevich, E. (2010). 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. *Lancet*, 376(9741), 595-605.
- Griffith, D. A., Hadcock, J. R., Black, S. C., Iredale, P. A., Carpino, P. A., DaSilva-Jardine, P., Day, R., DiBrino, J., Dow, R. L., Landis, M. S., O'Connor, R. E. & Scott, D. O. (2009). Discovery of 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylaminopiperidine-4- carboxylic acid amide hydrochloride (CP-945,598), a novel, potent, and selective cannabinoid type 1 receptor antagonist. *J Med Chem*, 52(2), 234-237.
- Hameed, S., Dhillo, W. S. & Bloom, S. R. (2009). Gut hormones and appetite control. *Oral Dis*, 15(1), 18-26.
- Harmesen, M. C., Swart, P. J., de Bethune, M. P., Pauwels, R., De Clercq, E., The, T. H. & Meijer, D. K. (1995). Antiviral effects of plasma and milk proteins: lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro. *J Infect Dis*, 172(2), 380-388.
- Haslam, D. W. & James, W. P. (2005). Obesity. *Lancet*, 366(9492), 1197-1209.
- Hernández, D. S. (2009). *Método Dáder – Manual de Seguimento Farmacoterapêutico*.
- Higham, C. E., Jaikaran, E. T., Fraser, P. E., Gross, M. & Clark, A. (2000). Preparation of synthetic human islet amyloid polypeptide (IAPP) in a stable conformation to enable study of conversion to amyloid-like fibrils. *FEBS Lett*, 470(1), 55-60.
- Holm, V. A., Cassidy, S. B., Butler, M. G., Hanchett, J. M., Greenswag, L. R., Whitman, B. Y. & Greenberg, F. (1993). Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, 91(2), 398-402.
- Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*, 87(4), 1409-1439.
- Horder, J., Harmer, C. J., Cowen, P. J. & McCabe, C. (2010). Reduced neural response to reward following 7 days treatment with the cannabinoid CB1 antagonist rimonabant in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(8), 1103-1113.
- INFARMED (1993). Decreto-Lei n° 15/93, de 22 de janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
- INFARMED (2002). *Farmacopeia Portuguesa VII*.
- INFARMED (2006). Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto - Estatuto do Medicamento.
- INFARMED (2007). Decreto-Lei n° 307/2007 - Regime jurídico das farmácias de oficina.
- INFARMED (2008). Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal.
- INFARMED, A. (2012). Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.

Pharmacological Treatment of Obesity

- Ioannides-Demos, L. L., Piccenna, L. & McNeil, J. J. (2011). Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes*, 2011 179674.
- James, W. P., Caterson, I. D., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L. F., Maggioni, A. P., Torp-Pedersen, C., Sharma, A. M., Shepherd, G. M., Rode, R. A. & Renz, C. L. (2010). Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*, 363(10), 905-917.
- James, W. P. T. (2005). The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *Eur Heart J*, 7 Suppl:L44-L48.
- Janes S., G. L., Beaumont K., Beeley N., Rink T. (1996). The selection of pramlintide for clinical evaluation. *Diabetes*, 45 (Suppl 2) 235A (Abstract).
- Kang, J. G. & Park, C. Y. (2012). Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes Metab J*, 36(1), 13-25.
- Khan, A., Raza, S., Khan, Y., Aksoy, T., Khan, M., Weinberger, Y. & Goldman, J. (2012). Current updates in the medical management of obesity. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 6(2), 117-128.
- Kiortsis, D. N., Filippatos, T. D. & Elisaf, M. S. (2005). The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab*, 31(1), 15-22.
- Kipnes, M. S., Hollander, K., Fujioka, K., Gantz, I., Seck, T., Erond, N., Shentu, Y., Lu, K., Suryawanshi, S., Chou, M., Johnson-Levonas, A. O., Heymsfield, S. B., Shapiro, D., Kaufman, K. D. & Amatruda, J. M. (2010). A one-year study to assess the safety and efficacy of the CB1R inverse agonist taranabant in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 12(6), 517-531.
- Klonoff, D. C. & Greenway, F. (2008). Drugs in the pipeline for the obesity market. *J Diabetes Sci Technol*, 2(5), 913-918.
- Kokkinos, A., le Roux, C. W., Alexiadou, K., Tentolouris, N., Vincent, R. P., Kyriaki, D., Perrea, D., Ghatei, M. A., Bloom, S. R. & Katsilambros, N. (2010). Eating slowly increases the postprandial response of the anorexigenic gut hormones, peptide YY and glucagon-like peptide-1. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(1), 333-337.
- Kopelman, P., Bryson, A., Hickling, R., Rissanen, A., Rossner, S., Toubro, S. & Valensi, P. (2007). Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int J Obes (Lond)*, 31(3), 494-499.
- Kopelman, P., Groot Gde, H., Rissanen, A., Rossner, S., Toubro, S., Palmer, R., Hallam, R., Bryson, A. & Hickling, R. I. (2009). Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity (Silver Spring)*, 18(1), 108-115.
- Laaksonen, D. E., Lakka, H. M., Niskanen, L. K., Kaplan, G. A., Salonen, J. T. & Lakka, T. A. (2002). Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 156(11), 1070-1077.
- Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J. & Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288(21), 2709-2716.
- Lee, A. & Morley, J. E. (1998). Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res*, 6(1), 47-53.
- Lee, H. J., Choe, Y. H., Lee, J. H., Sohn, Y. B., Kim, S. J., Park, S. W., Son, J. S., Kim, S. W. & Jin, D. K. (2011). Delayed response of amylin levels after an oral glucose challenge in children with Prader-Willi syndrome. *Yonsei Med J*, 52(2), 257-262.
- Lee, J. H., Chan, J. L., Sourlas, E., Raptopoulos, V. & Mantzoros, C. S. (2006). Recombinant methionyl human leptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipodystrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(7), 2605-2611.
- Lemieux, I., Pascot, A., Couillard, C., Lamarche, B., Tchernof, A., Almeras, N., Bergeron, J., Gaudet, D., Tremblay, G., Prud'homme, D., Nadeau, A. & Despres, J. P. (2000). Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*, 102(2), 179-184.
- Lemke, T. L., Williams, D. A., Roche, V. F. & Zito, S. W. (2008). *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. USA, Lipipincott Williams & Wilkins.
- Liu, Y. L., Connoley, I. P., Wilson, C. A. & Stock, M. J. (2005). Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes (Lond)*, 29(2), 183-187.
- Lutz, T. A. (2006). Amylinergic control of food intake. *Physiol Behav*, 89(4), 465-471.
- Maher, W. (2000). Phentermine Labeling: MAO Inhibition. Retrieved August 2012, from <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/00/Sep00/091500/pdn0001.pdf>.
- Mancia, G. e. a. (2007). Guidelines for the management of arterial hypertension - The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 28 1462-1536.
- Martin, C. K., Redman, L. M., Zhang, J., Sanchez, M., Anderson, C. M., Smith, S. R. & Ravussin, E. (2011). Lorcaserin, a 5-HT(2C) receptor agonist, reduces body weight by decreasing energy intake without influencing energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(3), 837-845.
- Melnikova, I. & Wages, D. (2006). Anti-obesity therapies. *Nat Rev Drug Discov*, 5(5), 369-370.
- MHRA. (2001). European withdrawal of anorectic agents/appetite suppressants: new legal developments, no new safety issues: Licences for phentermine and amfepramone being withdrawn May 2001. Retrieved August 2012, from <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON019540>.
- MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, D. D. R. E. D. P. (2008). Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho.
- Morrison, J. A., Cottingham, E. M. & Barton, B. A. (2002). Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry*, 159(4), 655-657.
- Motaghedi, R., Lipman, E. G., Hogg, J. E., Christos, P. J., Vogiatzi, M. G. & Angulo, M. A. (2010). Psychiatric adverse effects of rimonabant in adults with Prader Willi syndrome. *Eur J Med Genet*, 54(1), 14-18.
- Munro, J. F., MacCuish, A. C., Marshall, A., Wilson, E. M. & Duncan, L. J. (1969). Weight-reducing effect of diguanides in obese non-diabetic women. *Br Med J*, 2(5648), 13-15.

Pharmacological Treatment of Obesity

- NeuroSearch. Tesofensine - Mode of Action. Retrieved August 2012, from <http://neurosearch.com/Default.aspx?ID=8174>.
- Nguyen, T. & Lau, D. C. (2012). The obesity epidemic and its impact on hypertension. *Can J Cardiol*, 28(3), 326-333.
- NHLBI Obesity Education Initiative (2000). *The Practical Guide - Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*.
- O'Leary, D. H., Reuwer, A. Q., Nissen, S. E., Despres, J. P., Deanfield, J. E., Brown, M. W., Zhou, R., Zabbatino, S. M., Job, B., Kastelein, J. J. & Visseren, F. L. (2011). Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart*, 97(14), 1143-1150.
- Ono, T., Murakoshi, M., Suzuki, N., Iida, N., Ohdera, M., Iigo, M., Yoshida, T., Sugiyama, K. & Nishino, H. (2010). Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets. *Br J Nutr*, 104(11), 1688-1695.
- Oral, E. A., Simha, V., Ruiz, E., Andewelt, A., Premkumar, A., Snell, P., Wagner, A. J., DePaoli, A. M., Reitman, M. L., Taylor, S. I., Gorden, P. & Garg, A. (2002). Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*, 346(8), 570-578.
- Ordem dos Farmacêuticos (2009). *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, Conselho Nacional da Qualidade.
- Orexigen. (2011). FDA Issues Complete Response to New Drug Application for Contrave(R) for the Management of Obesity. Retrieved July 2012, from <http://ir.orexigen.com/phoenix.zhtml?c=207034&p=irol-newsArticle&ID=1522207&highlight>.
- Orexigen. (2012a). Clinical Trials. Accessed August 2012, from <http://www.orexigen.com/trials/default.php>.
- Orexigen. (2012b). Product candidates - Empatic™ Retrieved August 2012, from http://www.orexigen.com/candidates/candidates_empatic.php.
- Ornellas, T. & Chavez, B. (2011). Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave): A New Approach to Weight Loss in Obese Adults. *P T*, 36(5), 255-262.
- Osei-Hyiaman, D., Liu, J., Zhou, L., Godlewski, G., Harvey-White, J., Jeong, W. I., Batkai, S., Marsicano, G., Lutz, B., Buettner, C. & Kunos, G. (2008). Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest*, 118(9), 3160-3169.
- Pagotto, U. & Pasquali, R. (2005). Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet*, 365(9468), 1363-1364.
- Palmiter, R. D. (2009). Reduced levels of neurotransmitter-degrading enzyme PRCP promote obesity. *J Clin Invest*, 119(8), 2130-2133.
- Pelchat, M. L. (1997). Food cravings in young and elderly adults. *Appetite*, 28(2), 103-113.
- Perez-Tilve, D., Nogueiras, R., Mallo, F., Benoit, S. C. & Tschoep, M. (2006). Gut hormones ghrelin, PYY, and GLP-1 in the regulation of energy balance [corrected] and metabolism. *Endocrine*, 29(1), 61-71.
- Pi-Sunyer, X. (2009). The medical risks of obesity. *Postgrad Med*, 121(6), 21-33.
- Pilichiewicz, A. N., Chaikomin, R., Brennan, I. M., Wishart, J. M., Rayner, C. K., Jones, K. L., Smout, A. J., Horowitz, M. & Feinle-Bisset, C. (2007). Load-dependent effects of duodenal glucose on glycemia, gastrointestinal hormones, antropyloroduodenal motility, and energy intake in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(3), E743-753.
- Ravussin, E., Smith, S. R., Mitchell, J. A., Shringarpure, R., Shan, K., Maier, H., Koda, J. E. & Weyer, C. (2009). Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring)*, 17(9), 1736-1743.
- Rosenstock, J., Klaff, L. J., Schwartz, S., Northrup, J., Holcombe, J. H., Wilhelm, K. & Trautmann, M. (2010). Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care*, 33(6), 1173-1175.
- Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. (2009). Practice guidance: OTC Orlistat. Retrieved July 2012, from <http://www.youngsure.com/images/html/practice.pdf>.
- Saper, C. B., Chou, T. C. & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 36(2), 199-211.
- Scheen, A. J. (2007). Cannabinoid-1 receptor antagonists in type-2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21(4), 535-553.
- Shoji, H., Oguchi, S., Shinohara, K., Shimizu, T. & Yamashiro, Y. (2007). Effects of iron-unsaturated human lactoferrin on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in intestinal epithelial cells. *Pediatr Res*, 61(1), 89-92.
- Sjodin, A., Gasteyer, C., Nielsen, A. L., Raben, A., Mikkelsen, J. D., Jensen, J. K., Meier, D. & Astrup, A. (2010). The effect of the triple monoamine reuptake inhibitor tesofensine on energy metabolism and appetite in overweight and moderately obese men. *Int J Obes (Lond)*, 34(11), 1634-1643.
- Smith, S. R., Blundell, J. E., Burns, C., Ellero, C., Schroeder, B. E., Kesty, N. C., Chen, K. S., Halseth, A. E., Lush, C. W. & Weyer, C. (2007). Pramlintide treatment reduces 24-h caloric intake and meal sizes and improves control of eating in obese subjects: a 6-wk translational research study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(2), E620-627.
- Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., Bays, H. & Shanahan, W. R. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*, 363(3), 245-256.
- Stamler, R., Stamler, J., Riedlinger, W. F., Algera, G. & Roberts, R. H. (1978). Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*, 240(15), 1607-1610.
- Tomita, M., Bellamy, W., Takase, M., Yamauchi, K., Wakabayashi, H. & Kawase, K. (1991). Potent antibacterial peptides generated by pepsin digestion of bovine lactoferrin. *J Dairy Sci*, 74(12), 4137-4142.
- Torp-Pedersen, C., Caterson, I., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L., Maggioni, A., Sharma, A., Brisco, W., Deaton, R., Shepherd, G. & James, P. (2007). Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J*, 28(23), 2915-2923.
- Tzotzas, T., Samara, M., Constantinidis, T., Tziomalos, K. & Krassas, G. (2007). Short-term administration of orlistat reduced daytime triglyceridemia in obese women with the metabolic syndrome. *Angiology*, 58(1), 26-33.
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352(9131), 854-865.
- US Department of Health and Human Services. (2007). Do You Know the Health Risks of Being Overweight? Retrieved July 2012, from http://win.niddk.nih.gov/publications/health_risks.htm#type2.

Pharmacological Treatment of Obesity

- Uziel, G., Garavaglia, B. & Di Donato, S. (1988). Carnitine stimulation of pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) in isolated human skeletal muscle mitochondria. *Muscle Nerve*, 11(7), 720-724.
- Vilsboll, T. & Garber, A. J. (2012). Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide. *Diabetes Obes Metab*, 14 Suppl 2 41-49.
- Wadden, T. A., Butryn, M. L. & Byrne, K. J. (2004). Efficacy of lifestyle modification for long-term weight control. *Obes Res*, 12 Suppl 151S-162S.
- 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. & Dunayevich, E. (2011). Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*, 19(1), 110-120.
- Wang, M. (2011). Gut as an Endocrine Organ: the Role of Nutrient Sensing in Energy Metabolism. *Metabolic Syndrome: Underlying Mechanisms and Drug Therapies*. I. John Wiley & Sons.
- Wells, B. G. e. a. (2009). *Pharmacotherapy Handbook*.
- Weyer, C., Maggs, D. G., Young, A. A. & Kolterman, O. G. (2001). Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des*, 7(14), 1353-1373.
- WHO. (2011). WHO Global Infobase, data for saving lives. Retrieved August 2012, from <https://apps.who.int/infobase/Index.aspx>.
- WHO. (2012). Facts about overweight and obesity. Retrieved July 2012, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- Wiegand, S., l'Allemand, D., Hubel, H., Krude, H., Burmann, M., Martus, P., Gruters, A. & Holl, R. W. (2010). Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Endocrinol*, 163(4), 585-592.
- Wilson, G. T., Wilfley, D. E., Agras, W. S. & Bryson, S. W. (2010). Psychological treatments of binge eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 67(1), 94-101.
- Woods, S. C., Lutz, T. A., Geary, N. & Langhans, W. (2006). Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361(1471), 1219-1235.
- Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., Dhillo, W. S., Ghatei, M. A. & Bloom, S. R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(12), 5992.
- Wynne, K., Bloom, S. (2007). Oxyntomodulin: a new therapy for obesity? *Science in School*(6), 25-29.
- Wynne, K., Park, A. J., Small, C. J., Meeran, K., Ghatei, M. A., Frost, G. S. & Bloom, S. R. (2006). Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)*, 30(12), 1729-1736.
- Yancy, W. S., Jr., Westman, E. C., McDuffie, J. R., Grambow, S. C., Jeffreys, A. S., Bolton, J., Chalecki, A. & Oddone, E. Z. (2010). A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med*, 170(2), 136-145.
- Yanovski, J. A., Krakoff, J., Salaita, C. G., McDuffie, J. R., Kozlosky, M., Sebring, N. G., Reynolds, J. C., Brady, S. M. & Calis, K. A. (2011). Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes*, 60(2), 477-485.
- Yanovski, S. Z. & Yanovski, J. A. (2002). Obesity. *N Engl J Med*, 346(8), 591-602.
- Zimecki, M., Wlasczyk, A., Cheneau, P., Brunel, A. S., Mazurier, J., Spik, G. & Kubler, A. (1998). Immunoregulatory effects of a nutritional preparation containing bovine lactoferrin taken orally by healthy individuals. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 46(4), 231-240.
- Zinman, B., Gerich, J., Buse, J. B., Lewin, A., Schwartz, S., Raskin, P., Hale, P. M., Zdravkovic, M. & Blonde, L. (2009). Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*, 32(7), 1224-1230.

Anexos

Anexo 1 - Capítulo aceite para publicação pela editora iConcept Press

Pharmacological Treatment of Obesity: a Review of Currently Used Drugs and New Compounds in Clinical Development

Armindo Martins¹, Sandra Morgado², Miguel Castelo-Branco^{1,2}, Manuel Morgado^{1,2}

¹*CICS-UBI - Health Sciences Research Center*

University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, Covilhã,

Portugal

²*Hospital Centre of Cova da Beira, E.P.E., Quinta do Alvito, Covilhã,*

Portugal

1 Introduction

Obesity is a global epidemic, which is increasing not only in Western cultures, but also in Mexico, Brazil, China and parts of Africa, due to increasing urbanization (Abubakari *et al.* 2009; Cecchini *et al.* 2010), and underlying sedentary lifestyles and overconsumption of calories. According to the most recent estimates by the World Health Organization (WHO), more than 1 billion people in the world are overweight or obese, accounting for up to 7% of the health care cost in most developed countries (WHO 2012). It is estimated that obesity affects 10-30% of adults in the European Union (EU) countries and 46.3% in the United States of America (USA) (WHO 2011). This chronic disease increases morbidity and mortality, largely due to associated comorbidities, including type 2 diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular diseases, premature atherosclerosis, metabolic syndrome, liver disease and cancer (Despres & Lemieux 2006; Flegal *et al.* 2007; Pi-Sunyer 2009; Flegal *et al.* 2010; Nguyen & Lau 2012). About 90% of cases of T2DM are due to excess weight, so professional societies recommend weight loss as a key initial step in the management of overweight or obese T2DM patients (American Diabetes Association 2012). Furthermore, there is a five-to-six times increase in hypertension among obese individuals compared to those with normal weight (Stamler *et al.* 1978; Haslam & James 2005).

The relation between obesity and several of its comorbidities appears to be mediated by risk factors characterized by the metabolic syndrome, which is closely associated with abdominal obesity (Lemieux *et al.* 2000; Laaksonen *et al.* 2002; Lakka *et al.* 2002). Weight loss achieved by changes in eating behavior, diet and physical activity are the cornerstones in the treatment of the metabolic syndrome. However, weight control methods often produce short-term success, while sustained weight maintenance is difficult to achieve (Ayyad & Andersen 2000; Wadden *et al.* 2004). Therefore, pharmacological therapy has been proposed as an adjunct to diet and lifestyle changes to improve maintenance of weight loss (Cannon & Kumar 2009). Drug therapy is considered for individuals with a Body Mass Index (BMI) greater than 30 kg/m² or ranging from 25 to 30 kg/m² if they have concomitant obesity-related risk factors or diseases (Khan *et al.* 2012).

Improving diet (*i.e.*, reduction in caloric intake) and increasing physical activity can address obesity. Nevertheless, adherence to lifestyle changes can be challenging for many reasons, such as a lack of will for change on the part of the patient, physical restrictions that limit activity and the need for a multidisciplinary health care team for effective treatment. In severe cases of obesity, with possibly evident comorbidities, pharmacological treatment or bariatric surgery are considered in addition to lifestyle changes (Colquitt *et al.* 2009).

Pharmacological Treatment of Obesity

Concerning the pharmacological treatment of obesity, only four drugs have been registered from 1996 to 2011: dexfenfluramine (Redux[®]), sibutramine (Meridia[®], Reductil[®]), orlistat (Xenical[®]) and rimonabant (Acomplia[®]). Phentermine (Adipex-P[®]) and diethylpropion (Tenuate[®]) were approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) in 1959 for short-term treatment. Most recently, lorcaserin (Belviq[®]) and an extended-release formulation of topiramate and phentermine (Qsymia[™]) were approved by FDA (in June and July of 2012, respectively). Dexfenfluramine, rimonabant and sibutramine have already been withdrawn from the market owing to unacceptable side effect profiles.

Dexfenfluramine (Redux[®]) was approved by FDA in 1996 (FDA 2011). However, in September 1997 the FDA announced the withdrawal of both fenfluramine and dexfenfluramine, based on evidence about significant associated side effects. Furthermore, FDA suggested that fenfluramine was the probable cause of heart valve problems and pulmonary arterial hypertension of the drug combination fenfluramine/phentermine, an anti-obesity treatment that used two anorectics and was usually called fen-phen. There were also reports of cases of heart valve problems in patients taking only fenfluramine or dexfenfluramine (FDA 1997).

In June 2007, FDA unanimously voted against approval of rimonabant (Zimulti[®] in the USA) because of increased risk of neurological and psychiatric side effects, namely seizures, depression, anxiety, insomnia, aggressiveness and suicidal thoughts, having never approved its use (FDA 2007a). Rimonabant (Acomplia[®] in Europe) received marketing approval from the European Medicines Agency (EMA) in June 2006 (EMA 2007). However, in October 2008, EMA recommended suspension of the marketing and sales of this anti-obesity drug due to safety concerns (FDA 2008).

Sibutramine was the most recent withdrawal from the pharmaceutical market, on recommendations by FDA and EMA (EMA 2010a; FDA 2010b), from August 2010, based on the Sibutramine Cardiovascular OUTcome (SCOUT) trial, which demonstrated a 16% increase in risk of major adverse cardiovascular events (non-fatal heart attack, non-fatal stroke, resuscitation after cardiac arrest and cardiovascular death) (James 2005; James *et al.* 2010).

In contrast to orlistat, a gastric and pancreatic lipase inhibitor that inhibits the absorption of fat from the intestines, all of the other mentioned drugs act on the central nervous system (CNS) to suppress appetite, thus reducing food intake, and/or stimulate energy expenditure, thereby reducing body weight. Orlistat is the first prescription treatment for obesity that does not act as an appetite suppressant, incapacitating lipase to break triglycerides down into fatty acids and monoglycerides. It also improves cardiovascular risk factors, including serum triglycerides levels (Didangelos *et al.* 2004; Kiortsis *et al.* 2005; Tzotzas *et al.* 2007).

There are currently several drugs towards the pharmacological treatment of obesity under clinical trials. An anti-obesity drug that is already on an advanced stage of clinical trials is Contrave[®], a sustained-release formulation of bupropion and naltrexone, which significantly reduced body weight in a Phase 3 trial (Greenway *et al.* 2010). The FDA has required an additional clinical trial prior to the approval of the drug, because of concern over the cardiovascular safety profile (FDA 2010a). Table 1 summarizes the drugs which are currently available for clinical practice, as well as the promising candidate drugs and the corresponding clinical trial phase in which each of them is presently included.

The present chapter reviews all the medications currently approved by FDA and EMA for the treatment of obesity, focusing essentially on their benefits and risks. Moreover, it lists the anti-obesity agents that have been recently withdrawn from the market, as well as the candidate drugs which are presently under clinical trials.

Drug	Mechanism of action	Status
Nutrient-absorption inhibitors		
Orlistat (Xenical®)	Decreases fat absorption	Approved by FDA in 1999
Cetilistat	Decreases fat absorption	Phase 3 clinical trials
Pramlintide	Anti-hyperglycemic agent; synthetic analogue of human amylin	Marketed for T2DM; Phase 3 for obesity
Pramlintide + Metreleptin (analogue of leptin)	Synergism between the two drugs	Phase 2 clinical trials
Metformin	Anti-hyperglycemic agent	Marketed for T2DM; Phase 3 for obesity
Liraglutide (Victoza®)	GLP-1 agonist; increases insulin secretion after meals	Phase 3 clinical trials; Approved for T2DM treatment (Victoza®)
Exenatide (Byetta®)	GLP-1 agonist; increases insulin secretion after meals	Phase 3 clinical trials; Approved for T2DM treatment (Byetta®)
Oxyntomodulin	GLP-1 agonist	Phase 1 clinical trials
Appetite suppressants/CNS acting drugs		
Lorcaserin (Belviq®)	5-HT _{2C} receptors agonist	Approved by FDA in June 2012
Phentermine-topiramate (Qsymia™)	Amphetamine analogue + Anticonvulsant	Approved by FDA in July 2012
Phentermine (Adipex-P®)	Stimulates release of central DA and NE	Approved for short-term use by FDA; withdrawn by EMA
Diethylpropion (Tenuate®)	Stimulates release of central DA and NE	Approved for short-term use by FDA; withdrawn by EMA
Tesofensine	Inhibits reuptake of DA, 5-HT and NE	Phase 3 clinical trials
Naltrexone-bupropion (Contrave®)	μ-opioid antagonist + Stimulator of the POMC neurons	Phase 3 clinical trials
Bupropion-zonisamide (Empatic™)	Increases monoamines (e.g., DA) and POMC neurons activity.	Phase 3 clinical trials
PYY	Anorexigenic hormone; NPY receptor	Phase 3 clinical trials

Table 1: Pharmacological treatment of obesity – currently approved drugs and new compounds included in clinical trials. Abbreviations: **5-HT** - serotonin; **5-HT_{2C}** – serotonin 2C receptors; **CB1R** – cannabinoid 1 receptors; **CNS** – central nervous system; **DA** – dopamine; **EMA** – European Medicines Agency; **FDA** – United States Food and Drug Administration; **GLP-1** – glucagon-like peptide 1; **NE** – norepinephrine; **NPY** – neuropeptide Y; **POMC** – pro-opiomelanocortin; **PYY** – peptide tyrosine-tyrosine; **T2DM** – type 2 diabetes mellitus; **USA** – United States of America.

2 Short-term Treatment of Obesity

2.1 Phentermine

Phentermine hydrochloride (Adipex-P[®]) is a sympathomimetic anorectic drug of the phenethylamine class, with pharmacology similar to amphetamine. It is thought to act on the hypothalamus stimulating the adrenal glands to release norepinephrine, thus reducing appetite (Ioannides-Demos *et al.* 2011), although it has not been established that the primary action of amphetamine anorectics in treating obesity is appetite suppression, since other CNS actions or metabolic effects may also be involved (FDA 2012h). It is approved by FDA since 1959 for short-term (≤ 12 weeks) treatment of obesity as monotherapy (15-37.5 mg/day) in a regimen of weight reduction based on exercise, behavioral modification and caloric restriction, in the management of exogenous obesity in patients with a BMI ≥ 30 kg/m² or ≥ 27 kg/m² in the presence of other risk factors (*e.g.*, hypertension, diabetes, dyslipidemia) (Maher 2000). In 2005, it was still the most prescribed anti-obesity drug in the USA (Melnikova & Wages 2006). However, it was definitely withdrawn from the EU market in May 2001, after a recommendation by EMA due to an unfavourable risk to benefits ratio, including tolerance and possible abuse potential (MHRA 2001). Because phentermine has sympathomimetic properties, some reported adverse effects were insomnia, tremor, elevation in blood pressure and pulse rate, headache, palpitation and constipation (Kang & Park 2012).

2.2 Diethylpropion

Diethylpropion hydrochloride (Tenuate[®]), also known as amfepramone, is another amphetamine-like analogue that was also approved by FDA in 1959 as a short-term (≤ 12 weeks) adjunct in the treatment of exogenous obesity as monotherapy only (one 25 mg tablet three times daily or one 75 mg controlled-release tablet once a day), in a regimen of weight reduction based on caloric restriction in patients with a BMI ≥ 30 kg/m² (FDA 2003; FDA 2011). Diethylpropion, as an amphetamine-like analogue, stimulates neurons to release or maintain high levels of catecholamines, namely dopamine and norepinephrine. High levels of these catecholamines tend to suppress hunger signals and appetite. Diethylpropion, through catecholamine elevation, may also indirectly affect leptin levels in the brain. It is theorized that diethylpropion can raise levels of leptin, which signal satiety. It is also theorized that increased levels of the catecholamines are partially responsible for halting neuropeptide Y. This peptide initiates eating, decreases energy expenditure, and increases fat storage (Arias *et al.* 2009). The most common side effects are dry mouth and insomnia (Cercato *et al.* 2009). In 2001, EMA also recommended its withdrawal from the EU market, for the same reasons as phentermine (MHRA 2001).

3 Long-term Treatment of Obesity

3.1 Intestinal Lipase Inhibitors

3.1.1 Orlistat

Orlistat was until recently the only pharmacological weight loss drug on the international market. Xenical[®] (orlistat 120 mg) was approved as a prescription drug by FDA in 1999 for obesity management and to reduce the risk of regaining weight after prior weight loss. In 2007, Alli (orlistat 60 mg) was approved for over-the-counter (OTC) use for weight loss in overweight adults (≥ 18 years), along with a reduced-calorie and low-fat diet (FDA 2010c). Orlistat reversibly blocks the gastrointestinal lipase activity and thus the absorption of about 25% of ingested fat. The 60 mg dose achieves a weight loss of about 5% of total body weight over a 16 week period, improving insulin resistance and lipid profile (Anderson 2007). Weight loss with orlistat is about 3% (placebo-subtracted), but meets FDA categorical standard⁷ (FDA 2007b). It is indicated for obese individuals aged 18 or over with an initial BMI ≥ 30 kg/m² or ≥ 27 kg/m² in the presence of other risk factors. The safety and efficacy of Xenical[®] were evaluated in obese adolescent patients aged 12 to 16 years old. It was concluded that the use of Xenical[®] in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of Xenical[®] in adults, from a 54-week efficacy and safety study and a 21-day mineral balance study in obese adolescent patients aged 12 to 16 years. However, unlike

⁷ FDA categorical weight loss means that 35% of treated population maintains 5% of weight loss.

FDA, EMA did not approve the use of orlistat in patients below 18 years of age. With respect to pediatric patients below the age of 12, safety and effectiveness have not been established yet and its use is not approved in this population (FDA 2012g). The Royal Pharmaceutical Society recommends that BMI of individuals requesting orlistat is always checked and that patients should be advised to take an additional multivitamin supplement, to counteract the loss of fat-soluble vitamins (Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2009). As it is a lipases inhibitor, orlistat has several potential adverse effects patients need to be aware of, most of them involving the gastrointestinal system.

When combined with a reduced-calorie diet, orlistat has proved to be more effective than diet alone (Yanovski & Yanovski 2002). However, another study, carried out in order to compare a low-carbohydrate, ketogenic diet with orlistat therapy combined with a low fat diet over 48 weeks, showed a statistically significant mean weight loss, although similar in the two groups (*i.e.*, -9.5% vs -8.5%) (Yancy *et al.* 2010). This intervention also had similar beneficial effects on most measures of cardiovascular disease risk, including waist circumference (which decreased as well), fasting serum lipid profiles and C-reactive protein. Weight loss was significantly greater in participants who attended group sessions regularly, which may indicate the usefulness of these sessions in motivating patients. Efforts should hence be made to incorporate similarly intensive weight loss programs into medical practice (Yancy *et al.* 2010).

Another study was conducted to compare the effects of one year treatment with orlistat plus L-carnitine and orlistat alone on body weight, glycemic and lipid control and insulin resistance in uncontrolled T2DM (Derosa *et al.* 2010). This study led to the conclusion that the association of orlistat plus L-carnitine was more effective than orlistat monotherapy in improving body weight, glycemic and lipid profile, insulin resistance and inflammatory parameters. A weight loss was observed from baseline of 9.5% in the orlistat group and of 11.3% in the orlistat+L-carnitine group. No significant adverse effects were reported. These positive effects can be due to synergism between these two drugs (Derosa *et al.* 2010).

A Portuguese study, carried out by de Castro *et al.*, compared the efficacy and safety of orlistat *versus* placebo in obese patients with mild to moderate hypercholesterolemia, concluding that treatment with orlistat, plus a reduced calorie diet for 6 months, achieved significant reductions in weight, BMI and in total and LDL (low-density lipoprotein) cholesterol, HDL (high-density lipoprotein) cholesterol changes being similar in both treatment groups. The mean difference in weight from baseline was 5.9% in the orlistat group and 2.3% in the placebo group. By the end of the study, 49.1% of patients in the orlistat group had lost 5-10% of their baseline weight, compared to 22.4% of the placebo group and 8.8% had lost over 10% (4.7% more than the placebo group). The frequency of gastrointestinal adverse effects was slightly higher in the orlistat than in the placebo group (de Castro *et al.* 2009).

3.1.2 Cetilistat

Cetilistat is a new, highly lipophilic benzoxazinone inhibitor of gastrointestinal and pancreatic lipases, which is currently under development for the management of weight loss in obese patients. In a 12-week, Phase 2 clinical trial in obese patients without medicated comorbidities, administration of cetilistat three times daily combined with a hypocaloric diet produced significantly greater weight loss than placebo (Kopelman *et al.* 2007). Furthermore, it was well tolerated, the adverse effects being predominantly gastrointestinal and mild (*i.e.*, aware of signs or symptoms, easily tolerated) or moderate (*i.e.*, sign or symptom causes discomfort but does not interfere with normal activities) in severity (Kopelman *et al.* 2007).

A randomized, double-blind study was carried out to determine the efficacy and safety of cetilistat and orlistat relative to placebo in obese patients with T2DM, treated with metformin (Kopelman *et al.* 2009). Twelve weeks of treatment with cetilistat 80 or 120 mg three times daily significantly reduced body weight and improved glycemic control in obese T2DM patients. Absolute weight loss was significantly greater in the cetilistat 80 and 120 mg dose groups than in the placebo group ($P = 0.01$ and $P = 0.0002$, respectively), but in the group treated with cetilistat 40 mg weight loss was similar to placebo. Cetilistat was well tolerated, having withdrawals due to adverse effects been similar to placebo and markedly less frequent than with orlistat. Discontinuation in the orlistat group was entirely due to gastrointestinal adverse effects. The high level of tolerability to cetilistat led to an increase in compliance and could be clinically significant in the management of this patient population. The difference in adverse effects between cetilistat and orlistat could be attributable to structural differences between them (Figure 1). Although both molecules are lipase inhibitors, the chemical structural differences concerning hydrophilic and lipophilic components may influence the way they interact with fat micelles in the intestine. Orlistat, unlike cetilistat, may hence promote coalescence of micelles, leading to oils and increased gastrointestinal adverse effects (Kopelman *et al.* 2009).

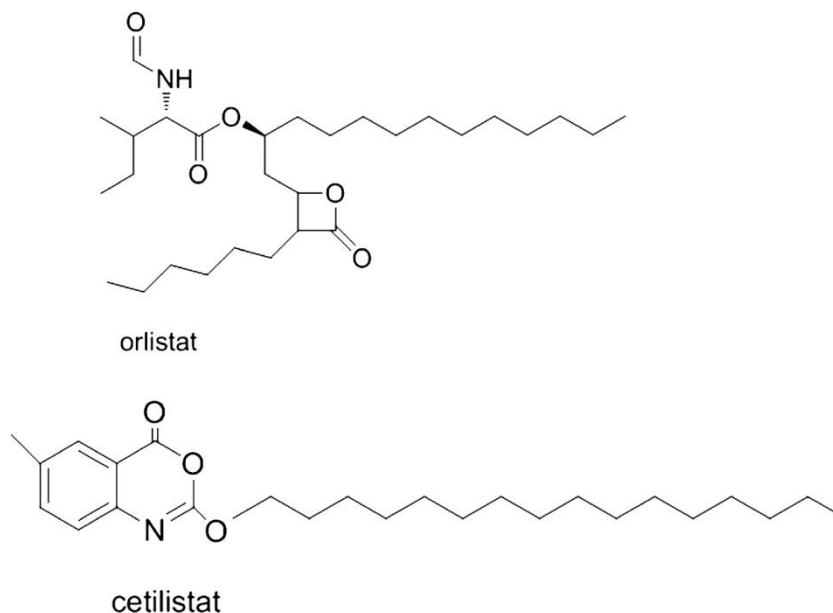


Figure 1: Orlistat and cetilistat structures.

A Bryson *et al.* article, published in 2009, described three Phase 1 studies, which demonstrated that cetilistat effectively inhibits gastrointestinal lipases, substantially increasing the amount of faecal fat excreted in healthy male volunteers receiving a controlled calorie diet (Bryson *et al.* 2009). It also stated that faecal fat excretion in the cetilistat groups was at least comparable to the orlistat 120 mg three times daily group (Bryson *et al.* 2009).

In December 2008, Phase 2 clinical trials data showing that cetilistat 80 mg and 120 mg promoted significant weight loss compared with placebo (3.85 kg and 4.32 kg versus 2.86 kg, respectively) and was well tolerated in clinically obese patients encouraged Takeda Pharmaceutical Company Limited to start a Phase 3 clinical trial in Japan (Drugdevelopment-technology.com 2011).

3.2 Agonists of the Serotonin 5-HT_{2C} Receptors

3.2.1 Lorcaserin

Lorcaserin is a potent and selective serotonin 2C receptor agonist, which has been recently (June 2012) approved by FDA for chronic weight management as Belviq® (lorcaserin hydrochloride), in addition to a hypocaloric diet and exercise. The drug is approved for use in obese (BMI ≥ 30 kg/m²) or overweight (BMI ≥ 27 kg/m²) adults who have at least one weight related condition, such as hypertension, T2DM or dyslipidemia (FDA 2012a).

Lorcaserin activates 5-hydroxytryptamine (5-HT or serotonin) receptors 5-HT_{2C}, suppressing appetite through the pro-opiomelanocortin (POMC) neurons. This anti-obesity drug reduces body weight both in rodents and humans, although it is not clear whether weight loss is a result of reduced energy intake only or also of enhanced energy expenditure. When gauged by the standards of the Division's 2007 draft guidance for Developing Products for Weight Management, the mean weight loss associated with the lorcaserin 10 mg once daily and twice daily dose was 3-4% greater than the mean weight loss with placebo. Therefore lorcaserin did not satisfy the guidance's mean efficacy criterion. However, the lorcaserin 10 mg twice a day dose did, by a slim margin, satisfy the categorical efficacy criterion (FDA 2012a; FDA 2012c).

Martin *et al.* investigated the effect of lorcaserin on energy intake and energy expenditure, having concluded, after 7 days of weight maintenance (consisting of a diet and exercise plan), that lorcaserin significantly reduced energy intake and appetite (Martin *et al.* 2011). However, it did not alter either energy expenditure or respiratory

quotient (RQ)⁸. In combination with a healthy lifestyle program, lorcaserin treatment (10 mg twice daily) resulted in significantly larger weight loss than placebo (lorcaserin, -3.8 ± 0.4 kg; placebo, -2.2 ± 0.5 kg; $P < 0.01$) over 56 days (Martin *et al.* 2011). Furthermore, treatment with lorcaserin improved the risk factors of cardiovascular disease, namely total and LDL cholesterol, which were significantly reduced, as well as diastolic blood pressure (Martin *et al.* 2011). Concerning adverse effects, lorcaserin was generally well tolerated, headache being the most common adverse effect (Martin *et al.* 2011).

Another 2-year trial, carried out by Smith *et al.*, and known as BLOOM (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) trial (Smith *et al.* 2010), led to the conclusion that lorcaserin, along with behavioral modification (consisting of a nutrition and physical exercise program), produced significant mean weight loss and improved maintenance of weight loss, when compared with placebo (5.8% vs 2.2%; $P < 0.001$). It was also observed that, at the end of year 1, 47.5% of patients who received lorcaserin lost, at least, 5% of their initial body weight, compared to 20.3% of patients who received placebo (*i.e.*, the proportion of patients in the lorcaserin group was more than twice that in the placebo group) ($P < 0.001$). The average weight loss achieved in the lorcaserin group after 1 year was associated with an improvement in plasma lipid levels, insulin resistance, and blood pressure. Furthermore, lorcaserin produced a reduction in waist circumference and in the levels of markers of inflammation, such as high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), thus reducing the risk of future cardiovascular events. Total and LDL cholesterol, as well as triglyceride levels, at the end of year 1 were considerably lower in the lorcaserin group than in the placebo group, but it was increased at the end of year 2 in both groups. Concerning adverse effects, more patients in the lorcaserin group than in the placebo group withdrew from the study because of headache (2.0% vs 0.8%) and dizziness (0.8% vs 0.1%). At the end of year 1, 2.3% of patients in the placebo group and 2.7% of patients in the lorcaserin group developed serotonin-associated valvulopathy ($P = 0.70$) (relative risk with lorcaserin, 1.1; 95% confidence interval, 0.69 to 1.85). On the other hand, in year 2, the rate of heart valvulopathy was 2.7% in the placebo group and 2.6% in patients who received lorcaserin during year 1 and year 2 (Smith *et al.* 2010).

Belviq[®] should not be used during pregnancy. Treatment may lead to serious adverse effects, including serotonin syndrome, particularly when administered with drugs commonly used to treat depression and migraine, and disturbances in attention or memory. However, the most common adverse effects of Belviq[®] are headache, dizziness, fatigue, nausea, dry mouth and constipation in non-diabetic patients; and hypoglycemia, headache, back pain, cough and fatigue in diabetic patients. Belviq[®] should be used with caution in patients with congestive heart failure, due to a possible increase in the number of 5-HT_{2B} receptors in this pathology (FDA 2012a).

3.3 Combination Therapies

3.3.1 Phentermine/Topiramate

Topiramate, used as anticonvulsant and for prevention of migraine headaches, has shown weight loss properties but is not currently approved as a sole therapy for obesity (Garvey *et al.* 2012). The mechanism of action for topiramate is unknown, although it is known that it blocks repetitive firing by acting on sodium channels, may enhance GABA_A-mediated chloride ions flux, and seems to be an antagonist of the AMPA⁹ and kainate receptors, blocking the effect of glutamate (an excitatory neurotransmitter) (Lemke *et al.* 2008).

Qsymia[™], an extended-release formulation of phentermine hydrochloride and topiramate, has been approved by FDA, in July 2012, as weight loss therapy, in combination with a reduced-calorie diet and exercise. The drug is approved for use in obese ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) or overweight ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) adults, who have at least one weight-related comorbidity, such as hypertension, T2DM or dyslipidemia. Qsymia[™] is available in four different extended-release formulations: 3.75 mg of phentermine and 23 mg of topiramate; 7.5 mg of phentermine and 46 mg of topiramate; 11.25 mg of phentermine and 69 mg of topiramate; and a higher dose containing 15 mg of phentermine and 92 mg of topiramate for specific patients. Qsymia[™] should be taken once a day in the morning, with or without food. The dose of Qsymia[™] should be increased if the patient does not lose a certain amount of weight within the first 12 weeks of treatment at the recommended dose. If, after an additional 12 weeks period of treatment on a higher dose, the patient has not lost a certain amount of weight, treatment should be discontinued (FDA 2012e).

⁸ The ratio of the volume of carbon dioxide produced to the volume of oxygen consumed per unit of time by the body; usually corresponding to the volumes given off and taken up by the lungs. It varies with the source of food energy used.

⁹ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

Pharmacological Treatment of Obesity

With respect to pharmacological interactions, Qsymia™ should not be used with: birth control (contraceptive) medications, diuretics (e.g., hydrochlorothiazide), carbonic anhydrase inhibitors, anticonvulsant medicines (e.g., valproic acid) and medicines that impair or decrease thinking, concentration or muscle coordination (FDA 2012e).

Qsymia™ must not be used in patients with glaucoma or hyperthyroidism and can increase heart rate 0.6 to 1.6 beats per minute (bpm) (Avvo 2012). Its use in patients with recent or unstable heart disease or stroke is, therefore, not recommended. Heart rate should be regularly monitored in these patients, especially if they are starting or increasing the dose. The FDA approved Qsymia™ with a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS), the aim of which is to educate prescribers and their patients about the increased risk of birth defects associated with first 3 months of exposure to Qsymia™, the need for pregnancy prevention and the need to discontinue therapy in pregnancy (FDA 2012b). The most common adverse effects of Qsymia™ are paresthesia of hands and feet, dizziness, altered taste sensation, insomnia, constipation and dry mouth (FDA 2012b).

Gadde and Allison conducted a 56-week randomized controlled trial (EQUIP) to evaluate the safety and efficacy of a controlled-release formulation of phentermine and topiramate (PHEN/TPM CR) for weight loss and metabolic improvements (Allison *et al.* 2012). In this study, men and women with class II and III obesity (BMI ≥ 35 kg/m²) were randomized to placebo, PHEN/TPM CR 3.75/23 mg or PHEN/TPM CR 15/92 mg, in addition to a low-energy diet. PHEN/TPM CR demonstrated dose-related beneficial effects on weight and metabolic variables, having not been reported serious adverse effects resulting from treatment. Concerning mean weight loss, patients in the placebo, PHEN/TPM 3.75/23, and PHEN/TPM 15/92 groups lost 1.6%, 5.1%, and 10.9% of baseline body weight (BW), respectively, at 56 weeks ($P < 0.0001$). In categorical analysis, 17.3% of placebo patients, 44.9% of PHEN/TPM 3.75/23 patients, and 66.7% of PHEN/TPM 15/92 patients, lost at least 5% of baseline BW at 56 weeks ($P < 0.0001$) (Allison *et al.* 2012).

The same authors developed a 56-week, randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial, known as the CONQUER study (Gadde *et al.* 2011), in order to evaluate the efficacy and safety of two doses of Phentermine/Topiramate CR, in combination with diet and lifestyle modification in overweight and obese adults (Figure 2). These authors demonstrated that both doses of the controlled formulation of phentermine and topiramate, along with lifestyle interventions, are useful for the treatment of obesity, both in reducing weight and improving cardiometabolic variables (blood pressure, waist circumference, concentrations of lipids, glycemia, adiponectin) (Gadde *et al.* 2011). It was obtained a mean weight loss (placebo-subtracted) of 6.6% and 8.6% with PHEN/TPM 7.5/46 mg and PHEN/TPM 15/92 mg, respectively, and a categorical weight loss of 62% and 70% with PHEN/TPM 7.5/46 mg and PHEN/TPM 15/92 mg, respectively. These results satisfy the FDA mean and categorical efficacy draft guidance criteria (FDA 2007b). Furthermore, improvements in risk factors were most pronounced in patients with pre-existing comorbidities. Psychiatric and cognitive adverse dose-dependent effects occurred mainly during the early phase of treatment, and were resolved on drug discontinuation. It is important to mention that patients with clinically significant depression were excluded from this study (Gadde *et al.* 2011).

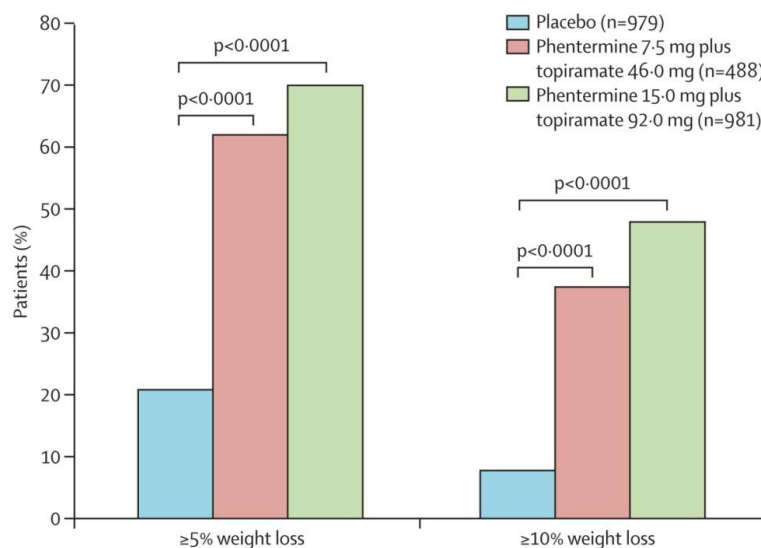


Figure 2: Patients with at least 5% and at least 10% weight loss in the CONQUER study. From (Gadde *et al.* 2011), with permission from Elsevier.

The SEQUEL study, a double-blind placebo controlled, 52-week extension of the CONQUER study, (Garvey *et al.* 2012), was designed to evaluate the longer-term efficacy and safety of lifestyle modification and two doses of PHEN/TPM CR for an additional 52-week period (in patients who had completed the CONQUER study). Mean weight losses from baseline were -1.8%, -9.3% and -10.5% for placebo, PHEN/TPM 7.5/46 mg and PHEN/TPM 15/92 mg, respectively. A weight loss of 10% was achieved by more than 50% of subjects treated with PHEN/TPM CR. Phentermine/Topiramate CR improved cardiovascular and metabolic variables (*e.g.*, hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension), despite reduced use of concomitant medications to control blood pressure, lipid variables, and glycemic variables and decreased the rate of progression to T2DM. The greatest beneficial effects were seen in patients receiving PHEN/TPM CR 15 mg/92 mg (Garvey *et al.* 2012). However, a mean increase was reported in heart rate of 0.4 bpm in placebo subjects, 1.3 bpm in PHEN/TPM CR 7.5/46 subjects, and 1.7 bpm in PHEN/TPM CR 15/92 subjects. Despite this, PHEN/TPM CR was generally well tolerated, the most commonly reported adverse effects being upper respiratory infection, constipation, paraesthesia, sinusitis and dry mouth. During the extension study, discontinuation rates due to adverse effects were similar between placebo (3.1%) and patients treated with PHEN/TPM CR 7.5/46 (4.5%) and with PHEN/TPM CR 15/92 (4.4%). Therefore, PHEN/TPM CR constitutes a well-tolerated and effective option for the sustained treatment of obese individuals with cardiometabolic disease (Garvey *et al.* 2012).

3.3.2 Naltrexone /Bupropion

Naltrexone is a non-selective μ -opioid receptor antagonist, but is considered rather preferential for μ receptors. It is a synthetic analogue of oxymorphone and naloxone, a white crystalline compound soluble in water. Bupropion is an amino-ketone antidepressant, inhibiting dopamine reuptake. Its structure is closely related to that of diethylpropion, an anorexigenic and sympathomimetic agent previously mentioned. Bupropion is highly soluble in water and is related to the phenylethylamines, which are known for their stimulant effects (Ornellas & Chavez 2011).

Combined treatment with sustained-release (SR) naltrexone and bupropion (Contrave[®]) was developed to produce complementary actions in CNS pathways regulating body weight: on the one hand, by stimulating hypothalamic pro-opiomelanocortin (POMC) neurons with bupropion; on the other hand, by simultaneously blocking opioid-mediated POMC autoinhibition with naltrexone (Greenway *et al.* 2010). POMC producing neurons in the hypothalamus release α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) and β -endorphin. α -MSH mediates the anorexigenic effect of POMC, whereas β -endorphin performs an autoinhibitory feedback through activation of opioid receptors on POMC neurons, thus inactivating the anorexigenic effect (Cone *et al.* 2001; Cowley *et al.* 2001; Saper *et al.* 2002).

In February 2011, the FDA declined the approval of Contrave[®] due to concerns related to the long-term cardiovascular safety profile in overweight and obese individuals. The FDA advised the company responsible for the development of Contrave[®] (Orexigen Therapeutics Inc.) that they would have to conduct a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in order to demonstrate that the risk of major cardiovascular adverse effects in overweight and obese patients receiving the drug does not negatively affect the risk-benefit profile (Orexigen 2011; Ornellas & Chavez 2011). One of the conducted trials was the Contrave Obesity Research-I (COR-I) study (Greenway *et al.* 2010), a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3, 56-week trial, which examined the effect of such treatment on body weight in overweight and obese subjects from 34 locations in the USA. The participants were men and women aged between 18 and 65 years with: i) a BMI ranging from 30 to 45 kg/m² and uncomplicated obesity; or ii) a BMI ranging from 27 to 45 kg/m² and dyslipidemia or hypertension. Participants were submitted to a mild hypocaloric diet and exercise and were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive: i) naltrexone 32 mg plus bupropion 360 mg; ii) naltrexone 16 mg plus bupropion 360 mg; iii) a placebo (Figure 3).

Pharmacological Treatment of Obesity

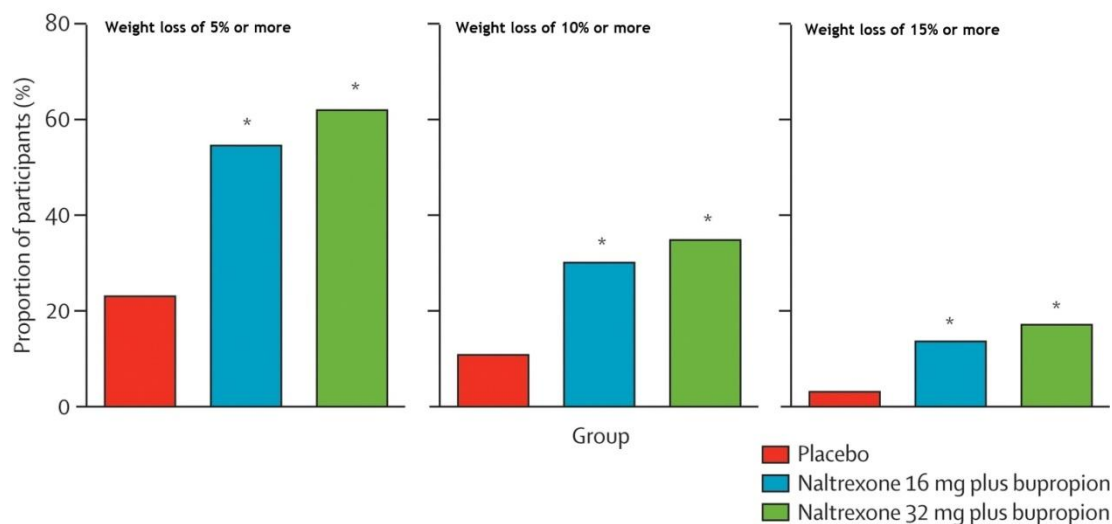


Figure 3: Proportion of participants who lost at least 5%, 10% and 15% of baseline weight at week 56. * $p < 0.0001$ compared with placebo. From (Greenway *et al.* 2010), with permission from Elsevier.

The combination treatment produced greater improvements in waist circumference, insulin resistance, and concentrations of HDL cholesterol, triglycerides and hs-CRP compared with placebo (Greenway *et al.* 2010). Moreover, naltrexone 32 mg plus bupropion 360 mg originated a better improvement in fasting insulin and glucose concentrations (Greenway *et al.* 2010). The groups treated with naltrexone plus bupropion revealed a better weight-related quality of life than the placebo group did, mainly as a result of increased physical function and self-esteem (Greenway *et al.* 2010). Treatment with naltrexone 32 mg plus bupropion 360 mg provided greater weight loss as well as greater improvements in cardiometabolic risk factors and quality of life than the naltrexone 16 mg plus bupropion 360 mg formulation. In participants who completed 56 weeks of treatment, weight loss was greater in the combination treatment groups (naltrexone 32 mg plus bupropion, -8.1%; naltrexone 16 mg plus bupropion, -6.7%) than in the placebo group (-1.8%). Due to the effects of bupropion, combination treatment originated a small and transient increase in mean systolic and diastolic blood pressure. However, it was subsequently observed that greater weight loss correlated with larger decreases in systolic and diastolic blood pressure in all treatment groups. Although more adverse effects were reported in the groups receiving naltrexone plus bupropion than in the placebo group, those adverse effects were mostly mild to moderate and transient, having been consistent with the known safety and tolerability profiles of the individual drugs. It was then concluded that treatment with sustained-release naltrexone plus bupropion provides a new approach to manage obesity that might improve the ability to control eating behavior and response to food images (Greenway *et al.* 2010).

The effects of bupropion and naltrexone in addictive disorders, along with evidence suggesting synergism of these drugs in reward pathways, suggest that this combination improves control of eating and response to food cravings. Since many overweight adults report food cravings to be an important obstacle to their ability to adhere to a diet, these actions could add to the utility of naltrexone plus bupropion in treatment of obesity (Pelchat 1997).

Another study was the COR-BMOD (Wadden *et al.* 2011), a 56-week, randomized, placebo-controlled trial, aiming to evaluate the efficacy and safety of naltrexone plus bupropion, in addition to an intensive behavior modification (BMOD). The participants were randomly assigned, in a 1:3 ratio, to receive either placebo or naltrexone SR 32 mg/day plus bupropion SR 360 mg/day. The main positive endpoint in the patients receiving treatment was change in body weight, a decrease in weight of 5% or more from baseline at week 56 having been achieved. The larger weight losses produced by naltrexone 32 mg plus bupropion 360 mg were also associated with greater reductions in markers of cardiometabolic risk, such as waist circumference, triglyceride and fasting insulin concentrations. Furthermore, this drug combination, along with behavior modification (BMOD), produced an increase in HDL cholesterol concentration, compared with placebo + BMOD (Wadden *et al.* 2011). Despite the reduction in systolic and diastolic blood pressure being higher in the placebo group, additional analyses revealed a relationship between greater blood pressure reductions and greater weight loss in patients treated with naltrexone 32 mg plus bupropion 360 mg + BMOD. The most common adverse effect in the groups treated with naltrexone SR/bupropion SR was mild-to-moderate transient nausea, a well-known side effect of naltrexone, which was dose-dependent. Other reported adverse effects were constipation, dizziness, dry mouth, urticaria, anxiety, disturbance in

attention, increase in blood pressure and vomiting. In conclusion, the combination of naltrexone SR/bupropion SR, along with an intensive behavioral modification program, achieved a greater weight loss than BMOD alone, having generally been well tolerated.

3.3.3 Bupropion/Zonisamide

The sustained-release combination of bupropion with the anti-epileptic agent zonisamide (Empatic™), developed by Orexigen Therapeutics Inc., has been evaluated in three Phase 2 trials, having produced more weight loss than treatment with either drug given alone (F. Greenway 2006; Gadde *et al.* 2007; Orexigen 2012b). The second Phase 2b clinical trial was designed to assess the safety and efficacy of Empatic™ in healthy, nondiabetic, obese patients (Orexigen 2012a).

Bupropion was approved by FDA in 1985 as antidepressant and in 1997 for smoking cessation. An immediate release formulation of zonisamide was approved in the USA in 2000 for the adjunctive treatment of partial seizures, a form of epilepsy. It is believed to exert its anticonvulsant activity by blocking calcium and sodium channels (Faria *et al.* 2010). The mechanism by which it decreases appetite is not known. Zonisamide increases dopamine and serotonin activities, possibly leading to a reduction in appetite and an increase in energy expenditure, and it is believed to suppress the neuropeptide Y/agouti-related protein (NPY/AgRP) neuron, further stimulating the POMC neurons (Orexigen 2012b). It also inhibits carbonic anhydrase activity, which possibly alters the perception of taste (Klonoff & Greenway 2008).

A 24-week Phase 2 study conducted by Orexigen Therapeutics Inc., demonstrated a weight loss of 7.5%, 6.1% and 1.4% from baseline weight with bupropion plus zonisamide 360 mg, bupropion plus zonisamide 120 mg and a placebo, respectively (Fujioka 2010). The most frequently reported adverse effects of zonisamide SR/bupropion SR combination were headache, nausea and insomnia (Faria *et al.* 2010).

3.4 Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors

3.4.1 Sibutramine

Sibutramine is a norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor that was approved in 1997 for weight management and was withdrawn from the market by FDA and EMA in 2010. It induces satiety, reducing food intake, and an increase in energy expenditure. In some patients, sibutramine increases blood pressure, pulse frequency, or both, due to its sympathomimetic effects. Thus, it is contraindicated for patients with a history of cardiovascular disease. The long-term effects of sibutramine treatment in combination with diet and exercise on the rates of cardiovascular events and cardiovascular death among individuals with high cardiovascular disease risk were evaluated in the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial (Torp-Pedersen *et al.* 2007; James *et al.* 2010). The SCOUT trial was a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of cardiovascular outcomes in overweight or obese subjects at increased risk of a cardiovascular event (James *et al.* 2010).

James *et al.* investigated the effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects, 55 years of age or older, with preexisting cardiovascular disease, T2DM, or both, to examine the cardiovascular consequences of weight management with or without sibutramine in individuals at high risk for cardiovascular events (James *et al.* 2010). In the SCOUT trial, event rates in the sibutramine group were lower than expected, and the sibutramine group lost significantly more weight than the placebo group ($P = 0.001$) and maintained the weight loss (James *et al.* 2010). However, the risk of a primary outcome event was 16% higher in the sibutramine group than in the placebo group ($P = 0.02$). It was concluded that individuals with a history of cardiovascular conditions who were receiving long-term sibutramine treatment had an increased risk of nonfatal myocardial infarction ($P = 0.02$) and nonfatal stroke ($P = 0.03$), but not of cardiovascular death ($P = 0.90$) or death from any cause ($P = 0.54$). On the basis of these results, the authors of the SCOUT trial concluded that sibutramine should continue to be excluded from use in patients with preexisting cardiovascular disease (James *et al.* 2010). These results also led to the withdrawal of sibutramine from the market.

3.5 Norepinephrine, Dopamine and Serotonin Reuptake Inhibitors

3.5.1 Tesofensine

Tesofensine was initially developed for the treatment of Parkinson's disease or Alzheimer's disease, although it demonstrated a limited efficacy for this application (Astrup *et al.* 2008). However, it is a very promising development drug candidate for obesity management, having produced twice the weight loss seen with currently marketed drugs (-7.2 ± 6.7 kg, $P < 0.0001$) (Gilbert *et al.* 2012). It simultaneously inhibits three monoaminergic neurotransmitters (dopamine, norepinephrine and serotonin) presynaptic reuptake, thereby increasing their neurotransmission. Dopamine acts in the nucleus accumbens of the forebrain, modulating reward and the "pleasure" feeling of food. Serotonin and norepinephrine act on the hypothalamus, increasing metabolism and reducing appetite. Tesofensine is under development by NeuroSearch for the potential treatment of obesity (NeuroSearch).

Sjödin *et al.* investigated the mechanisms by which tesofensine produces weight loss, measuring energy expenditure and appetite sensations in overweight and obese individuals. Tesofensine induced a 1.8 kg weight loss above placebo after 2 weeks' treatment ($P < 0.0001$). It was concluded that tesofensine has a significant effect on appetite sensations and a slight effect on energy expenditure at night and that both effects can contribute to the strong effect of tesofensine in weight reduction (Sjodin *et al.* 2010).

Phase 2 clinical trials with tesofensine were conducted in obese individuals and it was observed that tesofensine produced dose-related reductions in body weight, body fat and waist circumference, as well as improvements in other obesity-related endocrine factors. At the highest dose tested, tesofensine caused dose-dependent elevations in heart rate, with significant increases in blood pressure. However, the findings from these studies suggest that tesofensine may be a well-tolerated long-term treatment for obesity, with minimal cardiovascular effects. FDA appears to share this view, having authorized the Phase 3 trial program for this agent (Bello & Zahner 2009).

3.6 Cannabinoid type 1 receptor inverse agonists

3.6.1 Rimonabant

In recent years, the efforts towards anti-obesity drug development have been focused on the cannabinoid-1 receptors (CB1Rs), which are highly expressed in the CNS, autonomic gastric endings of the peripheral nervous system, and other key cells involved in body energy metabolism, such as adipocytes, hepatocytes and myocytes (Bensaid *et al.* 2003; Liu *et al.* 2005; Osei-Hyiaman *et al.* 2008). It has been hypothesized that CB1R inverse agonists act directly on adipocytes, hepatocytes, pancreatic islets and skeletal muscle to mediate metabolic effects (Figure 4) (Pagotto & Pasquali 2005).

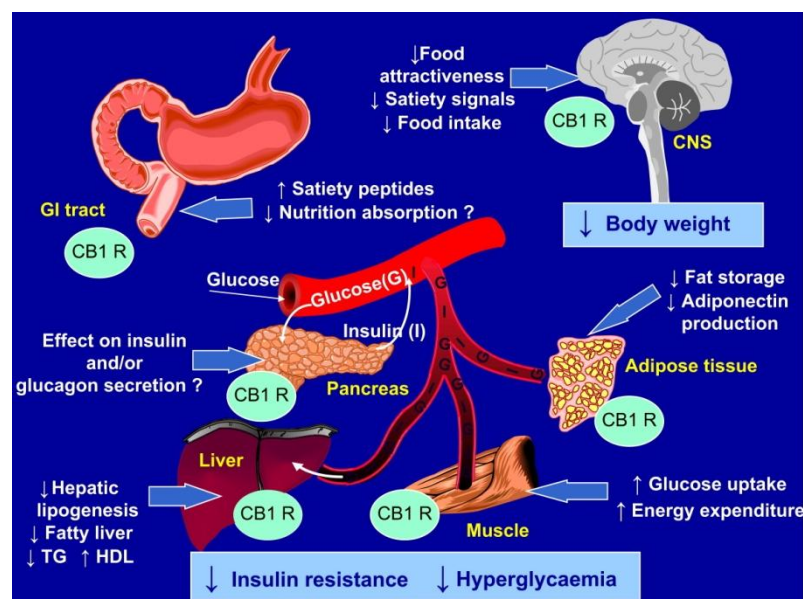


Figure 4: Potential mechanisms of action of rimonabant, a selective cannabinoid type-1 receptor (CB1R) antagonist, in the improvement of glucose control and other cardiometabolic risk factors in

overweight/obese patients with type-2 diabetes. Abbreviations: **CB1R** – cannabinoid-1 receptor; **CNS** – central nervous system; **GI** – gastrointestinal; **HDL** – high-density lipoprotein cholesterol; **TG** – triglycerides. From (Scheen 2007), with permission from Elsevier.

Rimonabant was the first selective cannabinoid-1 receptor blocker tested in large clinical trials, having been used to reduce body weight and improve cardiometabolic risk factor in obese patients. As mentioned above, Rimonabant (Acomplia[®]) was withdrawn from the market by EMA in 2008, due to safety concerns, namely psychiatric adverse effects.

A prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, two-arm parallel group trial (Atherosclerosis Underlying Development assessed by Intima-media Thickness in patients On Rimonabant/AUDITOR) (O'Leary *et al.* 2011) was carried out to determine whether treatment with 20 mg rimonabant would reduce progression of carotid intima-media thickness (CIMT) over 30 months of treatment in abdominally obese patients with metabolic syndrome. It was concluded that there was no difference in CIMT progression between patients treated with rimonabant for 30 months and those receiving placebo. Regarding the safety of this compound, the results of this study demonstrate that rimonabant correlates with an increase in psychiatric symptoms, nervous system disorders (*e.g.*, depression, anxiety) and gastrointestinal disorders. Furthermore, the study suggests that a 5% loss of body weight over a 30-month period with rimonabant is not sufficient to modify atherosclerosis progression in the carotid artery in obese individuals with the metabolic syndrome (O'Leary *et al.* 2011).

Motaghedi *et al.* observed that rimonabant administration may be efficacious for weight loss in adults with Prader Willi syndrome, characterized by increased appetite and decreased energy expenditure with lower insulin-like growth factor-1, leading to adiposity. Nevertheless, it causes high risk psychiatric adverse effects (Motaghedi *et al.* 2010).

Horder *et al.* findings were the first to show that rimonabant inhibits the neural process of rewarding food stimuli in humans. Thus, it may not only promote weight loss, but it may also indicate a mechanism for inducing anhedonia (*i.e.*, loss of the capacity to experience pleasure), which could increase the risk of depressive symptomatology observed in clinical use (Horder *et al.* 2010).

3.6.2 Taranabant

A Phase 3 study was conducted to evaluate the efficacy, safety and tolerability of CB1R inverse agonist taranabant, in combination with diet and physical activity, to induce weight loss and improve glycemic control in overweight and obese patients with T2DM (≥ 18 and ≤ 75 years of age) (Kipnes *et al.* 2010). Eligible patients consisted of men and women with a BMI ranging from 27 to 43 kg/m², not taking any anti-hyperglycemic agent or being treated with a stable dose of metformin and without a major psychiatric disorder history. This study demonstrated that, compared with placebo, treatment with taranabant 0.5-, 1- and 2 mg, combined with diet and physical exercise, yielded a significant weight loss in obese and overweight T2DM patients, weight loss being dose dependent. Moreover, it improved glycemic parameters, such as HbA_{1C}, fasting plasma glucose and insulin sensitivity, despite the magnitude of these beneficial effects has been modest (Kipnes *et al.* 2010). However, the results were consistent with the clinical perception that patients with T2DM generally achieve lesser degrees of weight loss with lifestyle or pharmacological treatment than non-T2DM patients. On the other hand, waist circumference was significantly reduced with all taranabant doses, compared with placebo (Kipnes *et al.* 2010). Visceral fat reduction probably correlates with an improvement in insulin resistance and, therefore, in glycemic parameters. The study also reported a higher incidence of gastrointestinal, CNS and psychiatric adverse events in taranabant groups, compared with the placebo group, which is consistent with the adverse effects observed with rimonabant. Furthermore, it was observed that the increase in psychiatric-related adverse events was dose-dependent (Kipnes *et al.* 2010).

Although taranabant and rimonabant are structurally different, they have similar adverse events profiles, supporting the concept that these adverse effects are mechanism-based. It was, then, concluded that treatment with taranabant, compared with placebo, along with diet and physical activity, produced a modest reduction in body weight and improvement in glycemic parameters in overweight and obese T2DM patients. Despite its positive weight loss potential, the development of taranabant for the treatment of obesity has been abandoned during Phase 3 trials due to unacceptable adverse effects (Ioannides-Demos *et al.* 2011).

3.6.3 CP-945,598

CP-945,598 is a CB1R antagonist derived from purines, that exhibits subnanomolar potency at human CB1Rs and reduces food intake and energy expenditure in rats (Griffith *et al.* 2009). Aronne *et al.* conducted three Phase 3 trials in order to assess the efficacy and safety of CP-945,598 in the treatment of overweight and obese diabetic and non-diabetic patients (Aronne *et al.* 2011). After 1 year, more than 40% of the nondiabetic patients achieved a 5% weight loss and a third of the diabetic participants achieved a 5% weight loss, body weight reduction being dose-related (Aronne *et al.* 2011). The reported adverse effects were diarrhea, nausea, nasopharyngitis, headache, anxiety, suicidal thoughts and depression. In participants with well-controlled T2DM, the combination of lifestyle and CP-945,598 produced significant improvements in glycemic control (Aronne *et al.* 2011).

On 3 November 2008, before completion of the 2-year Phase 3 studies, Pfizer, as sponsor, decided to discontinue the three trials and the CP-945,598 development program. The decision was based on changing regulatory perspectives with regard to the risk-benefit profile of CB1 receptor-related drugs and the likely difficulties of obtaining regulatory approval for them. The majority of patients in the three trials had completed 1 year of dosing with CP-945,598 (Aronne *et al.* 2011).

3.7 Anorexigenic Gut Hormones

In the last few years, knowledge concerning the mechanisms involved in appetite control has increased. The immediate postprandial state is accompanied by hormonal changes that include:

- i) a reduction in the concentrations of the orexigenic gut hormone *ghrelin*;
- ii) an increase in the anorexigenic peptides, such as *peptide tyrosine-tyrosine* (PYY), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) and *oxntomodulin* (Chaudhri *et al.* 2006).

All of these hormones act on the hypothalamus, playing an important regulatory role in the mediation of hunger, satiety and energy intake (Figure 5) (Chaudhri *et al.* 2006). GLP-1 also exerts an incretin effect on insulin synthesis and secretion, inhibiting glucagon secretion, which may be responsible for postprandial insulin response (Holst 2007).

Ghrelin is a peptide hormone predominantly secreted by the gastric fundus, being the endogenous ligand for the growth hormone (GH) secretagogues receptor (Ariyasu *et al.* 2001; Wren *et al.* 2001). It, consequently, stimulates GH secretion, besides exerting a powerful orexigenic effect by acting on the neurons of the arcuate hypothalamic nucleus (Figure 5) (Chaudhri *et al.* 2006). Ghrelin concentrations rise in the fasted state, decreasing after meals (Cummings *et al.* 2001).

On the other hand, *PYY* and *GLP-1* are anorexigenic peptides which are secreted by the L-cells of the gastrointestinal tract, mostly after food ingestion (Figure 5) (Batterham *et al.* 2007). GLP-1 and PYY receptors are expressed in many regions of the brain, particularly in the arcuate nucleus and other hypothalamic regions involved in the regulation of food intake. GLP-1 and PYY also inhibit gastrointestinal motility and secretion, thus acting as enterogastrones and mediating the “ileal brake” mechanism (Holst 2007; Hameed *et al.* 2009). De Silva *et al.* demonstrated that the coadministration of PYY and GLP-1 (through a combined infusion) to fasted healthy human individuals leads to reductions in subsequent energy intake and brain activity in areas that control appetite behavior, similar to those physiologically observed after meals (De Silva *et al.* 2011). The authors used blood oxygen level-dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (MRI) to determine how PYY and GLP-1 modulate brain activity in humans. These findings show that the combined action of anorectic gut hormones PYY and GLP-1 in the brain could explain satiety following meals (De Silva *et al.* 2011).

Kokkinos *et al.* investigated whether eating the same meal at different speeds produces different postprandial responses of ghrelin, PYY and GLP-1, to determine the veracity of the belief that eating quickly may lead to weight gain (Kokkinos *et al.* 2010). Identical meals were consumed at two sessions of different duration by the same healthy individuals, having the postprandial response of the mentioned hormones been assessed over 210 minutes. Furthermore, visual scales for the subjective feelings of hunger and fullness were completed in each session. The results suggested that eating at a physiologically moderate pace produces a greater anorexigenic gut peptide response than eating very fast, as PYY and GLP-1 concentrations were higher after 30 minutes meals than after 5 minutes meals, favoring earlier satiety. It was then concluded that eating very quickly leads to a weaker anorexigenic gut hormone response (Kokkinos *et al.* 2010). PYY and GLP-1 peak levels are influenced by both the

number of calories and the composition of the food consumed. Compared to equivalent calories of protein and carbohydrate diets, fat is a more potent stimulus for PYY secretion. The major stimulus for GLP-1 secretion is the ingestion of nutrients, such as glucose, fatty acids and dietary fiber (Brubaker & Anini 2003; Perez-Tilve *et al.* 2006; Wang 2011).

Leptin is a neurohormone mainly secreted by adipocytes and plays an important role in regulating insulin action and long-term energy homeostasis (Figure 5). Obesity is associated with resistance to many of the metabolic effects of leptin, leading to the notion that resistance to leptin is a cause of insulin resistance associated with obesity (Friedman 2009). Leptin deficiency produces an increase in body weight and insulin resistance, with consequences to glucose metabolism (Farooqi & O'Rahilly 2009). It is known that replacement treatment with leptin improves insulin sensitivity in people with leptin deficiency (Oral *et al.* 2002; Lee *et al.* 2006).

Amylin is cosecreted with insulin from pancreatic β -cells and, like GLP-1, it has been reported to inhibit glucagon secretion, delay gastric emptying, reduce appetite and, therefore, food intake in humans (Figure 5) (Woods *et al.* 2006; Cummings & Overduin 2007). Amylin may, thus, act as an important regulator of postprandial glucose homeostasis (Weyer *et al.* 2001). *In vitro*, it forms amyloid and undergoes a change in conformation, which leads to loss of biological activity (Goldsbury *et al.* 2000; Higham *et al.* 2000). However, the study of analogues of human amylin showed that substitution of alanine and serine at positions 25, 28 and 29, originating pramlintide, promotes stability in solution and allows preservation of biological activity (Janes S. 1996). Thus, responses to the new drug pramlintide provided knowledge of the biology of amylin, as it has the same mechanism of action. Asmar *et al.* investigated whether amylin contributes to the effects of GLP-1 on gastric emptying, appetite and food intake, having come to the conclusion that GLP-1 exerts its effect on gastrointestinal motility, appetite, food intake and glucagon secretion directly, not depending on amylin. Nevertheless, amylin may also contribute to some of these effects in healthy individuals (Asmar *et al.* 2010).

Lee *et al.* observed a relation between low levels of amylin and the excessive appetite in children with Prader-Willi syndrome, the most common genetic cause of obesity, which is characterized by neonatal hypotonia, mental retardation, abnormal behavior, relative hypoinsulinemia and excessive appetite with progressive massive obesity (Holm *et al.* 1993; Lee *et al.* 2011). The results of this study demonstrated that plasma amylin concentration was correlated with plasma insulin levels in children with Prader-Willi syndrome. Furthermore, they suggested a delayed increase in amylin levels following an oral glucose challenge (consisting of glucose in a dose of 1.75 g/kg body weight in the morning after a 10- to 12 hours overnight fast) in these children (Lee *et al.* 2011).

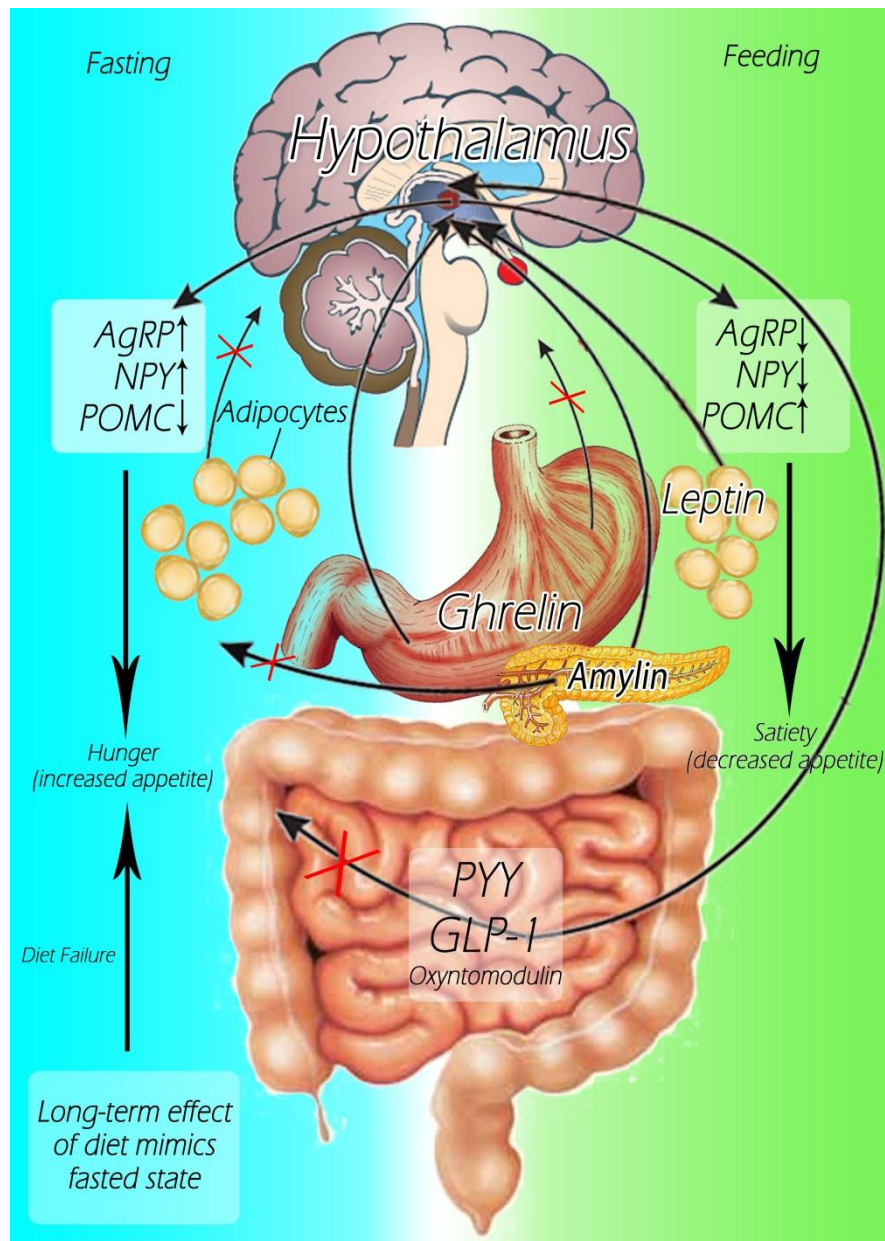


Figure 5: Action of the orexigenic and anorexigenic hormones in the fasting and feeding states. Abbreviations: **AgRP** - agouti-related protein; **GLP-1** – glucagon-like peptide-1; **NPY** – neuropeptide Y; **PYY** – peptide tyrosine-tyrosine; **POMC** – pro-opiomelanocortin.

3.7.1 Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an incretin hormone secreted by enteroendocrine L-cells, which increases insulin secretion after oral ingestion of a meal (Holst 2007). Carbohydrates and fat are the most potent secretagogues for GLP-1 release (Pilichiewicz *et al.* 2007).

The incretin response after meals is impaired in many patients with T2DM, owing to resistance to glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) that cannot be compensated for by endogenous GLP-1. Two classes of incretin therapies have been developed, in order to overcome the native GLP-1 short half-life (1-2 min): dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (gliptins), which raise endogenous levels of plasma GLP-1 and GIP, and DPP-4-resistant GLP-1 receptor agonists (liraglutide, exenatide) (Vilsboll & Garber 2012). In Phase 3 clinical trials, agents from both of these classes of incretin-based therapies produced improvements in glycemic control in patients with

T2DM (VilSBoll & Garber 2012); however, efficacy is greater with GLP-1 RAs, which additionally promote weight loss, reducing systolic blood pressure and improving β -cell function.

The glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) *liraglutide* and *exenatide* (or exendin-4) improve glycemic control by stimulating insulin release through pancreatic β -cells, depending on glucose. GLP-1 receptors do not exist only in the pancreas. Preclinical and clinical trials data suggest that GLP-1 RAs therapy is associated to several beneficial effects, including improvements in β -cell function, systolic blood pressure and body weight. These effects are particularly advantageous to T2DM patients, as most are affected by β -cell dysfunction, obesity and hypertension (VilSBoll & Garber 2012).

Liraglutide (Victoza[®]) is currently approved by FDA and EMA as an anti-hyperglycemic agent in T2DM adults. Treatment with the 1.8 mg dose resulted in weight loss of 2.0 ± 0.3 kg from baseline after 26 weeks, while weight change with placebo varied from a weight loss of 1.5 kg to a 0.6 kg weight gain over that time (Zinman *et al.* 2009). Nevertheless, liraglutide causes dose-dependent thyroid C-cell tumors in rodents, being thus contraindicated in patients with a personal or family history of medullary thyroid carcinoma, although it is unknown whether liraglutide causes C-cell tumors in humans (FDA 2012f). Gastrointestinal adverse events, namely nausea, diarrhea and vomiting, were the most frequently reported events during treatment with liraglutide (FDA 2012f). Other reported adverse effects were: pancreatitis; hypoglycemia, when liraglutide was used with an insulin secretagogue or insulin; renal impairment; hypersensitivity reactions; headache; and anti-liraglutide antibody formation (FDA 2012d).

At the present, the main adverse effects of GLP-1 and GLP-1 RAs seem to be transient gastrointestinal events. A cardiovascular protective role has also been suggested for GLP-1 in Phase 3 clinical studies, raising the possibility that GLP-1 RAs may lower the risk of cardiovascular events in T2DM patients. In those studies, T2DM patients treated with liraglutide exhibited reduced lipid levels as well as decreased levels of cardiovascular risk biomarkers, including plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), brain natriuretic peptide (BNP) and hs-CRP (-7.6%, -11.9% and -23.1%, respectively) (VilSBoll & Garber 2012). The FDA requires that the manufacturers of medications towards the treatment of T2DM perform long-term clinical safety studies in patients who are at risk of developing cardiovascular disease (US Department of Health and Human Services 2007).

Exenatide (Byetta[®]) is approved by both FDA and EMA as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with T2DM (FDA 2009; EMA 2012). A study was conducted to assess the effects of exenatide on body weight and glucose tolerance in nondiabetic obese individuals with normal or impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose, submitting obese patients to exenatide or placebo, with simultaneous lifestyle intervention, for 24 weeks (Rosenstock *et al.* 2010). Patients treated with exenatide lost 5.1 ± 0.5 kg from baseline versus 1.6 ± 0.5 kg with placebo. Placebo-subtracted difference in percent weight reduction was $-3.3 \pm 0.5\%$ ($P < 0.001$). It was observed that exenatide plus lifestyle modification reduced caloric intake, having resulted in greater weight loss than lifestyle modification alone (treatment difference, -3.3%), in nondiabetic obese subjects, with improved glucose tolerance in individuals with impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Thus, some authors have speculated that exenatide, along with lifestyle modification, has potential as a treatment for obesity in individuals at high risk for developing T2DM (Bradley *et al.* 2012). However, the efficacy of weight loss for GLP-1 agonists does not meet FDA standards and they are not well-tolerated for long-term use because they result in nausea and diarrhea. Indeed, nausea was experienced by 25% and 4% and diarrhea by 14% and 3% of exenatide and placebo-treated subjects, respectively (Rosenstock *et al.* 2010).

Oxyntomodulin is another gut hormone and GLP-1 receptor agonist, which is released from the small intestine after each meal in proportion to the calories intake. Early studies showed that administration of synthetic oxyntomodulin reduces appetite, suggesting that endogenous oxyntomodulin signals to the brain a feeling of “fullness” or “satiety” after meals (Wynne 2007). Wynne *et al.* demonstrated that oxyntomodulin reduces energy intake and increases energy expenditure, resulting in negative energy balance. These data support its role as a potential anti-obesity therapy (Wynne *et al.* 2006). Field *et al.* carried out a study aiming to investigate whether the anorectic effects of PYY, a Y_2 receptor agonist, and oxyntomodulin, a GLP-1 receptor agonist, can be additive (Field *et al.* 2010). Likewise PYY, oxyntomodulin is secreted by intestinal L-cells after meals. It was observed that a combined infusion of PYY and oxyntomodulin produces an additive anorectic effect in overweight and obese humans, reducing food intake. Furthermore, this and other studies suggest that coadministration of a Y_2 receptor agonist and a GLP-1 receptor agonist may be an important strategy for treating obesity, although further studies are necessary (Field *et al.* 2010).

3.7.2 Amylinomimetic Drugs

As mentioned above, *pramlintide* is a synthetic analogue of human amylin, which is secreted by β -pancreatic cells in response to meals, reduces appetite and food intake, thus producing body weight loss (Lutz 2006). Pramlintide (Symlin[®]) is currently approved in the USA as an anti-hyperglycemic agent for patients with diabetes mellitus as an adjunctive therapy to mealtime insulin, being under investigation as a potential treatment for obesity (Aronne *et al.* 2007).

A 2010 randomized, placebo-controlled trial investigated the efficacy and safety of pramlintide monotherapy or in association with either phentermine or sibutramine, in addition to lifestyle modification (Aronne *et al.* 2010). A greater weight loss was reported with both pramlintide plus phentermine ($11.3 \pm 0.9\%$) and pramlintide plus sibutramine ($11.1 \pm 1.1\%$) than with pramlintide ($3.7 \pm 0.7\%$) or placebo alone ($2.2 \pm 0.7\%$), confirming the potential of both combinations in treating obesity. With respect to categorical weight loss, $\geq 5\%$ weight loss was achieved by 78% of pramlintide + sibutramine and 82% of pramlintide + phentermine evaluable subjects. These percentages for both combination treatments were significantly greater ($P < 0.001$) than the percent of subjects achieving $\geq 5\%$ weight loss with placebo (28%) or pramlintide alone (36%). Nevertheless, a greater reduction in blood pressure was observed with both placebo and pramlintide than with combination treatments, which generally produced an elevation in diastolic blood pressure and heart rate (Aronne *et al.* 2010). This is a matter of concern, owing to typically elevated cardiometabolic risk profile in obese individuals. An increase in systolic blood pressure was not observed in the group treated with pramlintide plus sibutramine, in contrast to what had been previously reported with sibutramine monotherapy. Both combination treatments improved total and HDL cholesterol, as well as triglycerides levels. On the other hand, pramlintide plus phentermine improved LDL cholesterol levels. The most frequent adverse effect seen with pramlintide monotherapy was nausea, which generally resolved over time. The incidence of psychiatric adverse effects was low, the combination having produced a reduction in the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) depression subscore, a self-assessment mood questionnaire (Aronne *et al.* 2010).

Smith *et al.* demonstrated that pramlintide treatment reduces daily food intake (including fast food intake) and meal sizes, besides improving perceived control of eating in obese individuals and reducing binge eating tendencies (Smith *et al.* 2007). Binge eating disorder is a psychopathology characterized by frequent and persistent episodes of binge eating with the feeling of losing the control due to the absence of regular compensatory behaviors (Wilson *et al.* 2010).

As the neurohormonal control of body weight involves an interaction between long-term adiposal signals (*e.g.*, leptin, insulin) and short-term satiation signals (*e.g.*, amylin, PYY, GLP-1, cholecystokinin), Ravussin *et al.* examined the effect on weight loss of the agonism amylin/leptin, using pramlintide and metreleptin (Ravussin *et al.* 2009). A 24-week, randomized, double-blind, active-drug controlled study was developed in obese or overweight patients (Ravussin *et al.* 2009). The combination pramlintide plus metreleptin produced a greater weight loss ($-12.7 \pm 0.9\%$) in the first 20 weeks of the study than monotherapy with pramlintide ($-8.4 \pm 0.9\%$; $P < 0.001$) or metreleptin ($-8.2 \pm 1.3\%$; $P < 0.01$), demonstrating synergism between the two drugs. The most frequent adverse effects were mild to moderate nausea and reactions at the injection site. However, this study did not elucidate the mechanism(s) for the observed increase in weight loss, even though the results support further development of pramlintide/metreleptin, towards obesity pharmacotherapy (Ravussin *et al.* 2009).

3.8. Metformin

There are currently no medications approved by FDA to treat obesity in children aged under 12 years. Metformin is approved by FDA for the treatment of T2DM in children aged 10 years or over, having received attention for its potential to be used with weight control purposes in children (August *et al.* 2008). It suppresses hepatic glucose production and, at higher doses, improves peripheral insulin sensitivity (Cigolini *et al.* 1984; DeFronzo *et al.* 1991). It is proved that metformin decreases food consumption, stabilizes weight and can induce small weight losses in diabetic and nondiabetic adults (Munro *et al.* 1969; Lee & Morley 1998; UK_Prospective_Diabetes_Study_Group 1998). Yanovski *et al.* studied the effects of metformin in obese insulin-resistant children aged between 6 and 12

years old, having concluded that treatment with metformin produces a modest reduction in body weight and adiposity, although it improves glucose homeostasis in obese children (Yanovski *et al.* 2011). Metformin may also be helpful in counteracting the weight gain observed in children taking atypical psychotropic medications. Nevertheless, cessation of metformin therapy may lead to rebound hyperinsulinemia and rapid weight gain (Morrison *et al.* 2002). Concerning side effects of metformin, the most common are nausea, flatulence, bloating and diarrhea, all of them usually resolved. Metformin should not be used in renal failure or with intravenous contrast. Multivitamin supplementation is strongly recommended (August *et al.* 2008).

Ghandi *et al.* carried out a study to compare the effects of metformin and orlistat in obese women with polycystic ovary syndrome and concluded that both metformin and orlistat produce similar reductions in weight, BMI and waist circumference. Furthermore, metformin caused a significant reduction in serum triglyceride and a higher ovulation rate than orlistat, although the difference was not statistically significant (Ghandi *et al.* 2011).

On the other hand, Wiegand *et al.* studied the effect of metformin therapy in obese insulin-resistant adolescents, having reached the conclusion that metformin and lifestyle modification improved insulin sensitivity, although it did not produce weight loss (Wiegand *et al.* 2010). Curiously, a higher prevalence of side effects was reported in the placebo group than in the group receiving metformin, showing how important the belief in therapy effects and self-efficacy may be, as it increases the motivation to adopt a healthy lifestyle (Wiegand *et al.* 2010).

3.9 Other Possible Treatments under Investigation

Baclofen, a γ -aminobutyric acid B (GABA_B) agonist, was demonstrated to reduce body weight more than 2% (baseline: 93.3 ± 9.8 kg; 12 weeks: 91.7 ± 10.3 kg, P < 0.05) and waist circumference more than 2 cm in 5 out of 10 subjects, without observed adverse effects in obese patients (Arima & Oiso 2010). Although the reported anti-obesity effects were mild, baclofen may constitute a new anti-obesity drug in humans.

Lactoferrin is a Fe-binding glycoprotein which is present at high concentrations in mammalian milk. It is multi-functional, having antibacterial, antiviral, immunostimulatory, antioxidant and cancer-preventive potential (Tomita *et al.* 1991; Harmsen *et al.* 1995; Zimecki *et al.* 1998; Shoji *et al.* 2007). As lactoferrin is ingested by infants in breast milk, it is considered to be safe, having been approved as a food additive in Japan. Ono *et al.* demonstrated that the ingestion of enteric-coated lactoferrin during 8 weeks can reduce visceral fat, body weight (-1.5 kg, + 1.0 kg than placebo), BMI and waist circumference both in men and women without the need for lifestyle modifications (Ono *et al.* 2010). Thus, it has potential to prevent obesity and decrease the risk of metabolic syndrome.

Figure 6 provides an overview of all drugs currently approved for both long-term and short-term treatment of obesity, the new drugs presently registered in ongoing clinical trials and those recently withdrawn from the market.

Table 2 summarizes the mean weight loss (expressed in terms of percentages or kilograms, as available) of the currently available drugs for long-term treatment of obesity, and of the candidate drugs that have shown more efficacy in clinical trials. It also mentions the main beneficial and adverse effects of each anti-obesity drug, allowing to compare their efficacy and safety.

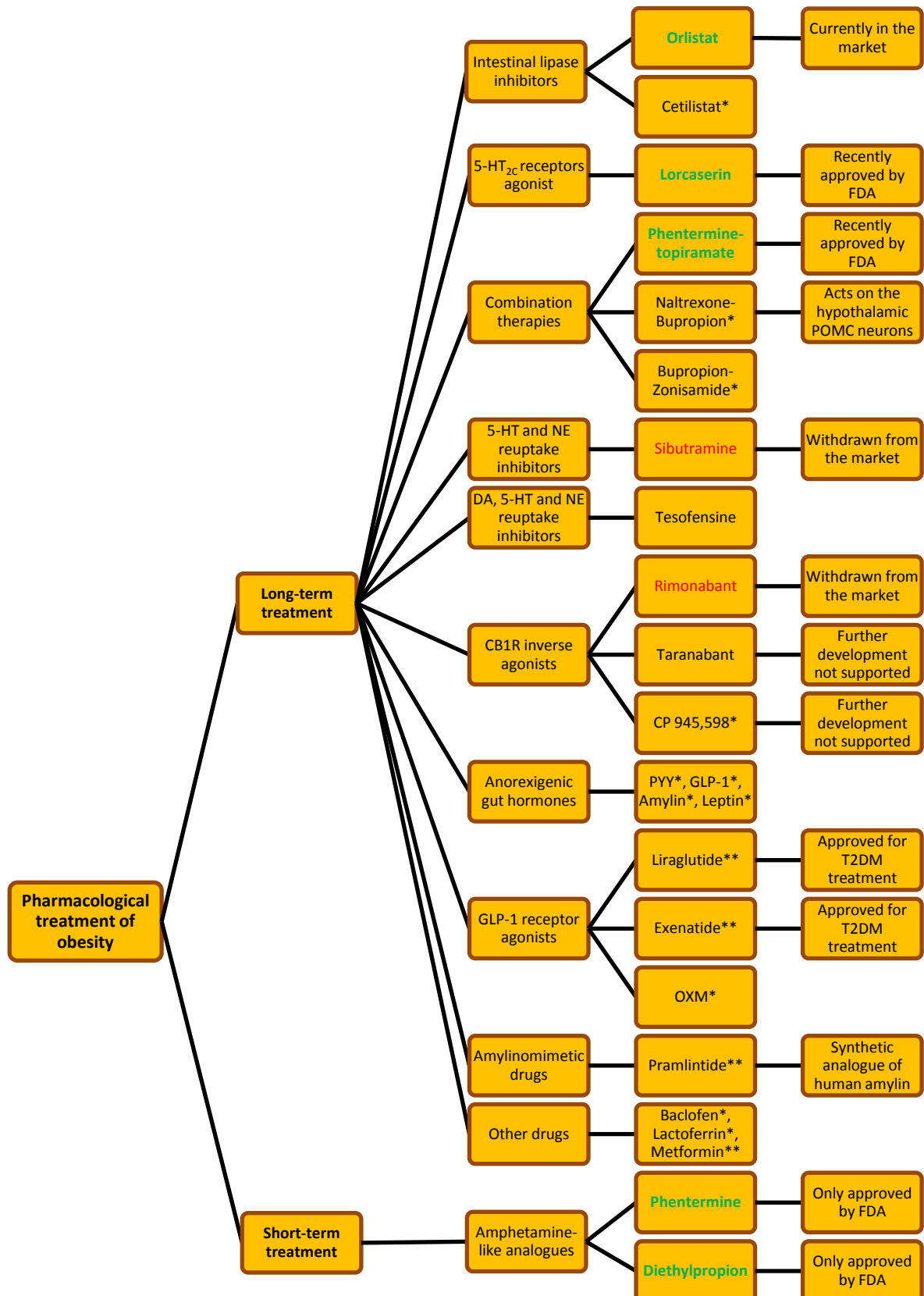


Figure 6: Short-term and long-term pharmacological treatment of obesity. Abbreviations: **5-HT** – serotonin; **CB1R** - cannabinoid-1 receptors; **DA** – dopamine; **FDA** – United States Food and Drug Administration; **GLP-1** – glucagon-like peptide 1; **NE** – norepinephrine; **OXM** – oxyntomodulin; **PYY** – peptide tyrosine-tyrosine; **POMC** – pro-opiomelanocortin; **T2DM** – type 2 diabetes mellitus. *under investigation (clinical trials); **anti-obesity effects being investigated.

Drug	Mean weight loss	Weight loss with placebo	Other positive effects	Adverse effects
Orlistat	5.9%	2.3%	Improvement in most risk factors of cardiovascular disease and CRP.	Increased flatulency. Fecal incontinence. Diarrhea.
Lorcaserin	5.8% ¹⁰	2.2%	Reduction in energy intake and appetite. Improvement in the markers of cardiovascular disease and inflammation.	Headache, fatigue, dizziness, nausea, dry mouth, constipation. Disturbances in attention or memory. Risk of birth defects.
Phentermine 7.5 + Topiramate 46	7.8% ¹¹	1.2%	Improvement of cardiometabolic variables.	Psychiatric and cognitive adverse effects. Risk of birth defects.
Phentermine 15 + Topiramate 92	9.8% ¹²	1.2%		
Cetilistat	4.32 kg	2.86 kg	Improvement in glycemic control.	Mild or moderate gastrointestinal effects.
Naltrexone 16 + Bupropion	6.7%	1.8%	Improvement in cardiometabolic risk factors and in insulin resistance.	Nausea, constipation, anxiety, increase in blood pressure.
Naltrexone 32 + Bupropion	8.1%	1.8%		
Zonisamide 120 + Bupropion	6.1%	1.4%	Reduction in appetite. Increase in energy expenditure.	Headache, nausea, insomnia.
Zonisamide 360 + Bupropion	7.5%	1.4%		
Tesofensine	7.2 ± 6.7 kg	1.8 kg	Reduction in appetite, body fat and waist circumference.	Increase in heart rate and blood pressure.
Liraglutide	2.0 ± 0.3 kg	1.5 kg	Improvement in glycemic control and systolic blood pressure.	Nausea, diarrhea, vomiting.
Exenatide	5.1 ± 0.5 kg	1.6 ± 0.5 kg	Improvement in glycemic control and systolic blood pressure.	Nausea, diarrhea.
Pramlintide	3.7 ± 0,7%	2.2 ± 0.7%	Reduction in binge eating tendencies and blood pressure.	Nausea.
Baclofen	> 2%	Information not available.	Reduction in waist circumference.	Not observed.

Table 2: Summary of benefits and risks of currently approved anti-obesity drugs and of potential anti-obesity drugs under investigation. Abbreviations: **CRP** – C-reactive protein.

¹⁰ Categorical weight loss of 47.5%

¹¹ Categorical weight loss of 62%

¹² Categorical weight loss of 70%

Pharmacological Treatment of Obesity

Figure 7 summarizes assessment of overweight ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) and obese ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) patients and pharmacological and non-pharmacological treatment measures, taking into account currently approved anti-obesity drugs both in Europe (by EMA) and in the USA (by FDA).

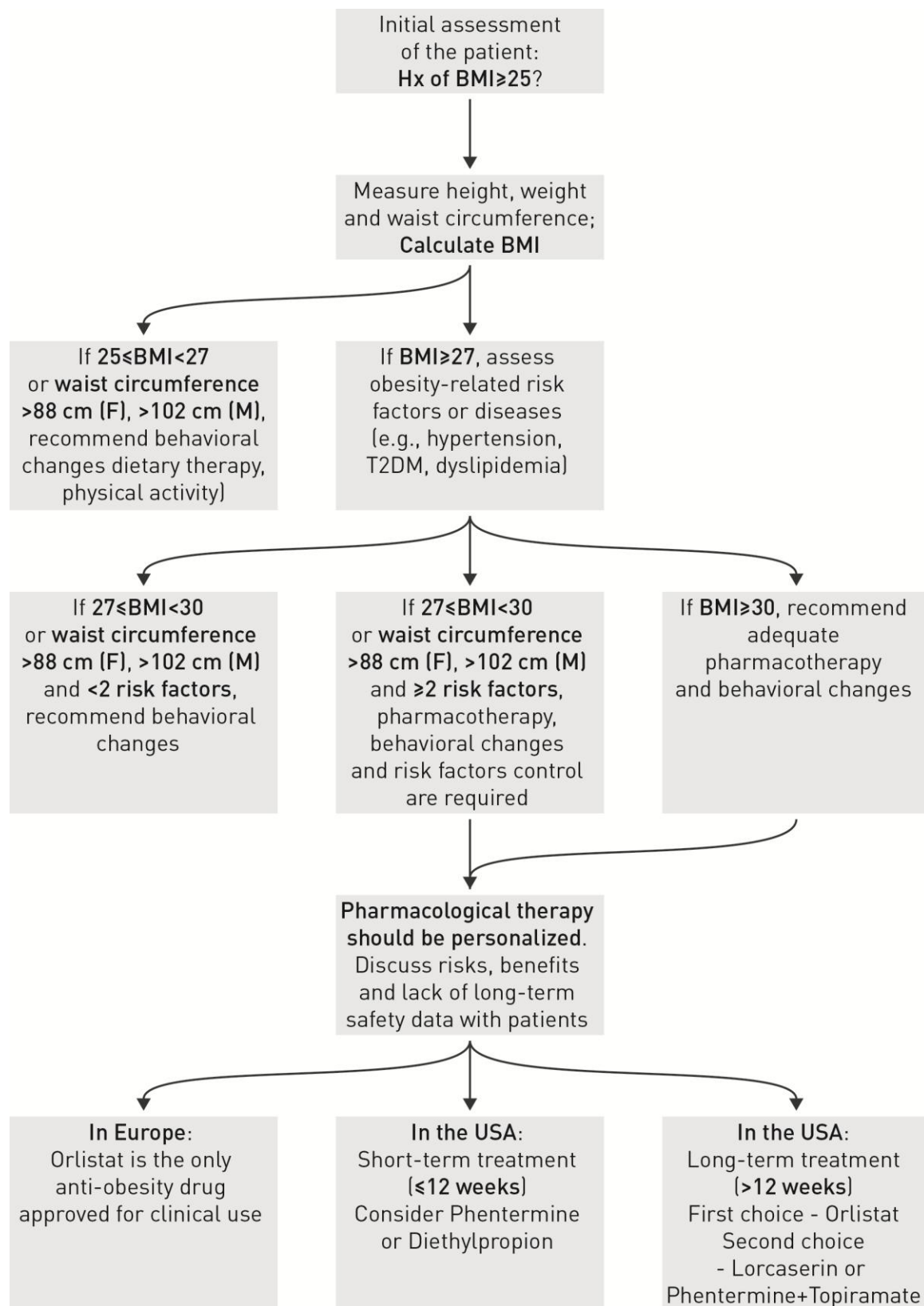


Figure 7: Algorithm for assessment and treatment of overweight and obese patients. Abbreviations: **BMI** – body mass index; **F** – female; **Hx** – history; **M** – male; **T2DM** – type 2 diabetes mellitus; **USA** – United States of America.

4 Conclusions

Obesity is a chronic disease and an important risk factor for cardiovascular and metabolic diseases, such as T2DM. As lifestyle interventions alone hardly ever result in long-term weight loss, pharmacotherapy is an important adjunct to lifestyle measures to improve the induction and maintenance of weight loss.

Orlistat was until recently the only pharmacological long-term treatment for obesity available on the market, as rimonabant and sibutramine had been withdrawn in 2008 and 2010, respectively, due to serious psychiatric and cardiovascular adverse effects. Lorcaserin (Belviq[®]) and phentermine plus topiramate (Qsymia[™]) were recently approved by FDA, in June and July 2012, respectively. Considering the drugs currently available on the market, orlistat is the only whose mechanism of action does not involve the CNS, but the inhibition of gastrointestinal lipase. Lorcaserin activates 5-HT_{2C} receptors, thus suppressing appetite. Qsymia[™] is an association of phentermine, a norepinephrine releasing drug, and topiramate, an antiepileptic drug which also exhibits weight loss properties. All these drugs require a combination with lifestyle changes (hypocaloric diet, physical activity) in order to show efficacy. Among the drugs under Phase 3 clinical trials, which have not been approved yet, the most promising ones appear to be cetilistat, which mechanism of action is identical to that of orlistat; Contrave[®], an association of naltrexone and bupropion which acts on hypothalamic POMC neurons; tesofensine, a monoamine reuptake inhibitor; and GLP-1 agonists, such as liraglutide and exenatide, which exert an anorexigenic effect and may be helpful to T2DM obese patients. However, Contrave[®], liraglutide and tesofensine have shown cardiovascular side effects in clinical trials, which led FDA not to approve them yet. With respect to CB1 receptors inverse agonists, clinical trials did not support further development of either taranabant or CP 945,598, because of psychiatric adverse effects, similar to those of rimonabant. Pramlintide, a synthetic analogue of human amylin currently approved for T2DM management, also produced significant weight loss in clinical trials, having shown a low incidence of psychiatric adverse effects. Enteric coated lactoferrin appears to be a promising treatment, as it does not require lifestyle changes. Baclofen may also constitute a new anti-obesity therapy, since it reduces body weight without reported adverse effects. Regarding the short-term treatment of obesity, phentermine and diethylpropion are currently the two available pharmacological options in the USA, having been withdrawn from the EU market.

In conclusion, owing to the limited options currently available for the pharmacological treatment of obesity, it is imperative to develop new safe compounds. The rapid growth of biomedical science in the last decade and the increasing understanding of the energy metabolism may provide new and better therapies for this pathologic condition.

Acknowledgements

The authors would like to thank Bruno Coimbra and Ivo Afonso for design support in elaborating Figures 5 and 7, respectively, and Samuel Alves for informatic support.

References

- Abubakari, A. R., Lauder, W., Jones, M. C., Kirk, A., Agyemang, C. & Bhopal, R. S. (2009). Prevalence and time trends in diabetes and physical inactivity among adult West African populations: the epidemic has arrived. *Public Health*, 123(9), 602-614.
- ACSS (2013). Circular Normativa n°13/2013/DPS.

Pharmacological Treatment of Obesity

- Allison, D. B., Gadde, K. M., Garvey, W. T., Peterson, C. A., Schwiers, M. L., Najarian, T., Tam, P. Y., Troupin, B. & Day, W. W. (2012). Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*, 20(2), 330-342.
- Amat di San Filippo, C., Taylor, M. R., Mestroni, L., Botto, L. D. & Longo, N. (2008). Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*, 94(2), 162-166.
- American_Diabetes_Association. (2012). Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012/01/04. Retrieved August 2012, 35 Suppl 1, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187471>.
- Anderson, J. W. (2007). Orlistat for the management of overweight individuals and obesity: a review of potential for the 60-mg, over-the-counter dosage. *Expert Opin Pharmacother*, 8(11), 1733-1742.
- Arias, H. R., Santamaria, A. & Ali, S. F. (2009). Pharmacological and neurotoxicological actions mediated by bupropion and diethylpropion. *Int Rev Neurobiol*, 88 223-255.
- Arima, H. & Oiso, Y. (2010). Positive effect of baclofen on body weight reduction in obese subjects: a pilot study. *Intern Med*, 49(19), 2043-2047.
- Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Suda, M., Koh, T., Natsui, K., Toyooka, S., Shirakami, G., Usui, T., Shimatsu, A., Doi, K., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. & Nakao, K. (2001). Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10), 4753-4758.
- Aronne, L., Fujioka, K., Aroda, V., Chen, K., Halseth, A., Kesty, N. C., Burns, C., Lush, C. W. & Weyer, C. (2007). Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(8), 2977-2983.
- Aronne, L. J., Finer, N., Hollander, P. A., England, R. D., Klioze, S. S., Chew, R. D., Fountaine, R. J., Powell, C. M. & Obourn, J. D. (2011). Efficacy and safety of CP-945,598, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, on weight loss and maintenance. *Obesity (Silver Spring)*, 19(7), 1404-1414.
- Aronne, L. J., Halseth, A. E., Burns, C. M., Miller, S. & Shen, L. Z. (2010). Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)*, 18(9), 1739-1746.
- Asmar, M., Bache, M., Knop, F. K., Madsbad, S. & Holst, J. J. (2010). Do the actions of glucagon-like peptide-1 on gastric emptying, appetite, and food intake involve release of amylin in humans? *J Clin Endocrinol Metab*, 95(5), 2367-2375.
- Astrup, A., Meier, D. H., Mikkelsen, B. O., Villumsen, J. S. & Larsen, T. M. (2008). Weight loss produced by tesofensine in patients with Parkinson's or Alzheimer's disease. *Obesity (Silver Spring)*, 16(6), 1363-1369.
- August, G. P., Caprio, S., Fennoy, I., Freemark, M., Kaufman, F. R., Lustig, R. H., Silverstein, J. H., Speiser, P. W., Styne, D. M. & Montori, V. M. (2008). Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(12), 4576-4599.
- Avvo. (2012). Qsymia- Phenteramine/ Topiramate for weight reduction. Retrieved October 2012, from <http://www.avvo.com/health-guides/qsymia--phenteramine-topiramate-for-weight-reduction>.
- Ayyad, C. & Andersen, T. (2000). Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev*, 1(2), 113-119.
- Batterham, R. L., fytche, D. H., Rosenthal, J. M., Zelaya, F. O., Barker, G. J., Withers, D. J. & Williams, S. C. (2007). PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*, 450(7166), 106-109.
- Bello, N. T. & Zahner, M. R. (2009). Tesofensine, a monoamine reuptake inhibitor for the treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs*, 10(10), 1105-1116.
- Bensaid, M., Gary-Bobo, M., Esclangon, A., Maffrand, J. P., Le Fur, G., Oury-Donat, F. & Soubrie, P. (2003). The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol*, 63(4), 908-914.
- Bradley, D. P., Kulstad, R., Racine, N., Shenker, Y., Meredith, M. & Schoeller, D. A. (2012). Alterations in energy balance following exenatide administration. *Appl Physiol Nutr Metab*, 37(5), 893-899.
- Brubaker, P. L. & Anini, Y. (2003). Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol*, 81(11), 1005-1012.
- Bryson, A., de la Motte, S. & Dunk, C. (2009). Reduction of dietary fat absorption by the novel gastrointestinal lipase inhibitor cetilistat in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 67(3), 309-315.
- Cannon, C. P. & Kumar, A. (2009). Treatment of overweight and obesity: lifestyle, pharmacologic, and surgical options. *Clin Cornerstone*, 9(4), 55-68; discussion 69-71.
- Cecchini, M., Sassi, F., Lauer, J. A., Lee, Y. Y., Guajardo-Barron, V. & Chisholm, D. (2010). Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. *Lancet*, 376(9754), 1775-1784.
- Cercato, C., Roizenblatt, V. A., Leanca, C. C., Segal, A., Lopes Filho, A. P., Mancini, M. C. & Halpern, A. (2009). A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)*, 33(8), 857-865.
- Chaudhri, O., Small, C. & Bloom, S. (2006). Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361(1471), 1187-1209.
- Cigolini, M., Bosello, O., Zancanaro, C., Orlandi, P. G., Fezzi, O. & Smith, U. (1984). Influence of metformin on metabolic effect of insulin in human adipose tissue in vitro. *Diabete Metab*, 10(5), 311-315.
- Cohen, P. A. (2009). Imported fenproporex-based diet pills from Brazil: a report of two cases. *J Gen Intern Med*, 24(3), 430-433.

Pharmacological Treatment of Obesity

- Colquitt, J. L., Picot, J., Loveman, E. & Clegg, A. J. (2009). Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003641.
- Cone, R. D., Cowley, M. A., Butler, A. A., Fan, W., Marks, D. L. & Low, M. J. (2001). The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25 Suppl 5 S63-67.
- Cowley, M. A., Smart, J. L., Rubinstein, M., Cerdan, M. G., Diano, S., Horvath, T. L., Cone, R. D. & Low, M. J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 411(6836), 480-484.
- Cummings, D. E. & Overduin, J. (2007). Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*, 117(1), 13-23.
- Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E. & Weigle, D. S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50(8), 1714-1719.
- de Castro, J. J., Dias, T., Chambel, P., Carvalheiro, M., Correia, L. G., Guerreiro, L., Marques, O., Medina, J. L., Nobre, E., Nunes, J. S., Pereira, M. C., Polonia, J., Portugal, J., Raimundo, A., Ruas, A., da Silva, P. M., Vasconcelos, C., Reis, J. L. & Teles, A. G. (2009). A randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of orlistat versus placebo in obese patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Rev Port Cardiol*, 28(12), 1361-1374.
- De Silva, A., Salem, V., Long, C. J., Makwana, A., Newbould, R. D., Rabiner, E. A., Ghatei, M. A., Bloom, S. R., Matthews, P. M., Beaver, J. D. & Dhillon, W. S. (2011). The gut hormones PYY 3-36 and GLP-1 7-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metab*, 14(5), 700-706.
- DeFronzo, R. A., Barzilai, N. & Simonson, D. C. (1991). Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 73(6), 1294-1301.
- Derosa, G., Maffioli, P., Ferrari, L., D'Angelo, A., Fogari, E., Palumbo, I., Randazzo, S. & Cicero, A. F. (2010). Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocr J*, 57(9), 777-786.
- Despres, J. P. & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887.
- Diário_da_República (2009). Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de Setembro.
- Didangelos, T. P., Thanopoulou, A. K., Bousboulas, S. H., Sambanis, C. L., Athyros, V. G., Spanou, E. A., Dimitriou, K. C., Pappas, S. I., Karamanos, B. G. & Karamitsos, D. T. (2004). The ORListat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin*, 20(9), 1393-1401.
- Direção_Geral_da_Saúde. Circular Normativa n.º 2/DGCG de 31/03/04: Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial. Retrieved May 2013, from <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006254.pdf> [
- Drugdevelopment-technology.com. (2011). Cetilistat - Investigational Drug for Obesity. Retrieved August 2012, from <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/cetilistat/#.UCaiod1u38o>.
- EMA. (2007). Questions and answers on the safety of Acomplia (rimonabant). Retrieved July 2012, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012385.pdf.
- EMA. (2010a). Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine. Retrieved July 2012, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500094238.pdf.
- EMA. (2010b). Questions and answers on the withdrawal of medicines containing benfluorex. EMA/811097/2009 Rev. 1 Retrieved July 2012, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Benfluorex_107/WC500094237.pdf.
- EMA. (2012). Byetta exenatide. Retrieved August 2012, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000698/human_med_000682.jsp&jenabled=true.
- ESC (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *European Heart Journal*, 28 2375-2414.
- F. Greenway, J. A., R. Atkinson et al. (2006). Bupropion and zonisamide for the treatment of obesity [abstract 52-OR]. *Obesity Research*, 14, A17.
- Faria, A. M., Mancini, M. C., Melo, M. E., Cercato, C. & Halpern, A. (2010). [Recent progress and novel perspectives on obesity pharmacotherapy]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 54(6), 516-529.
- Farooqi, I. S. & O'Rahilly, S. (2009). Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr*, 89(3), 980S-984S.
- FDA. (1997). FDA Announces Withdrawal Fenfluramine and Dexfenfluramine (Fen-Phen). Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm179871.htm>.
- FDA. (2003). Tenuate (R). Retrieved August 2010, from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/11722s029,12546s0321bl.pdf.
- FDA. (2007a). FDA Briefing Document NDA 21-888 Zimulti (rimonabant) Tablets, 20 mg. Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4306b1-fda-backgrounder.pdf>.

Pharmacological Treatment of Obesity

- FDA. (2007b). Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071612.pdf>.
- FDA. (2008). What is rimonabant and what are the associated risks? Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm136187.htm>.
- FDA. (2009). Exenatide (marketed as Byetta) Information. Retrieved August 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm113705.htm>.
- FDA. (2010a). CONTRAVE® (NALTREXONE SR/BUPROPION SR COMBINATION) Advisory Meeting Briefing Document. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM235671.pdf>.
- FDA. (2010b). FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine). Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>.
- FDA. (2010c). Orlistat (marketed as Alli and Xenical) Information. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm180076.htm>.
- FDA. (2011). FDA approved obesity drugs. Retrieved July 2012, from http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4068B1_05_Approved-Drugs.pdf.
- FDA. (2012a). FDA approves Belviq to treat some overweight or obese adults. July 2012, from <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm>.
- FDA. (2012b). FDA approves weight-management drug Qsymia. Retrieved July 2012, from <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm>.
- FDA. (2012c). FDA Briefing Document NDA 22529 Lorqess (lorcaserin hydrochloride) Tablets, 10 mg. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM225631.pdf>.
- FDA. (2012d). Highlights of prescribing information - Victoza. Retrieved July 2012, from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022341s007s009s013lbl.pdf.
- FDA. (2012e). Medication Guide Qsymia™. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM312590.pdf>.
- FDA. (2012f). NDA 22-341 VICTOZA RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS). Accessed July 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202063.pdf>.
- FDA. (2012g). Reference ID: 3074639. Retrieved October 2012, from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020766s029lbl.pdf.
- FDA. (2012h). Reference ID: 3115694. Retrieved October 2012, from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/088023s037lbl.pdf.
- Field, B. C., Wren, A. M., Peters, V., Baynes, K. C., Martin, N. M., Patterson, M., Alsaraf, S., Amber, V., Wynne, K., Ghatei, M. A. & Bloom, S. R. (2010). PYY3-36 and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans. *Diabetes*, 59(7), 1635-1639.
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L. & Curtin, L. R. (2010). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, 303(3), 235-241.
- Flegal, K. M., Graubard, B. I., Williamson, D. F. & Gail, M. H. (2007). Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*, 298(17), 2028-2037.
- Friedman, J. M. (2009). Leptin at 14 y of age: an ongoing story. *Am J Clin Nutr*, 89(3), 973S-979S.
- Fujioka, K., C. Apovian, and J. Hill (2010). The Evolution of Obesity Therapies: New Applications for Existing Drugs. *MedscapeCME Diabetes Endocrinology*.
- Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwierts, M. L. & Day, W. W. (2011). 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. *Lancet*, 377(9774), 1341-1352.
- Gadde, K. M., Yonish, G. M., Foust, M. S. & Wagner, H. R. (2007). Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *J Clin Psychiatry*, 68(8), 1226-1229.
- Garvey, W. T., Ryan, D. H., Look, M., Gadde, K. M., Allison, D. B., Peterson, C. A., Schwierts, M., Day, W. W. & Bowden, C. H. (2012). 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. *Am J Clin Nutr*, 95(2), 297-308.
- Ghandi, S., Aflatoonian, A., Tabibnejad, N. & Moghaddam, M. H. (2011). The effects of metformin or orlistat on obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized open-label study. *J Assist Reprod Genet*, 28(7), 591-596.
- Gilbert, J. A., Gasteyer, C., Raben, A., Meier, D. H., Astrup, A. & Sjodin, A. (2012). The effect of tesofensine on appetite sensations. *Obesity (Silver Spring)*, 20(3), 553-561.

Pharmacological Treatment of Obesity

- Goldsbury, C., Goldie, K., Pellaud, J., Seelig, J., Frey, P., Muller, S. A., Kistler, J., Cooper, G. J. & Aebi, U. (2000). Amyloid fibril formation from full-length and fragments of amylin. *J Struct Biol*, 130(2-3), 352-362.
- Graham, I., et al (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *European Heart Journal*, 28 2375-2414.
- Greenway, F. L., Fujioka, K., Plodkowski, R. A., Mudaliar, S., Guttadauria, M., Erickson, J., Kim, D. D. & Dunayevich, E. (2010). 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. *Lancet*, 376(9741), 595-605.
- Griffith, D. A., Hadcock, J. R., Black, S. C., Iredale, P. A., Carpino, P. A., DaSilva-Jardine, P., Day, R., DiBrino, J., Dow, R. L., Landis, M. S., O'Connor, R. E. & Scott, D. O. (2009). Discovery of 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylaminopiperidine-4- carboxylic acid amide hydrochloride (CP-945,598), a novel, potent, and selective cannabinoid type 1 receptor antagonist. *J Med Chem*, 52(2), 234-237.
- Hameed, S., Dhillon, W. S. & Bloom, S. R. (2009). Gut hormones and appetite control. *Oral Dis*, 15(1), 18-26.
- Harmsen, M. C., Swart, P. J., de Bethune, M. P., Pauwels, R., De Clercq, E., The, T. H. & Meijer, D. K. (1995). Antiviral effects of plasma and milk proteins: lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro. *J Infect Dis*, 172(2), 380-388.
- Haslam, D. W. & James, W. P. (2005). Obesity. *Lancet*, 366(9492), 1197-1209.
- Hernández, D. S. (2009). *Método Dáder – Manual de Seguimento Farmacoterapêutico*.
- Higham, C. E., Jaikaran, E. T., Fraser, P. E., Gross, M. & Clark, A. (2000). Preparation of synthetic human islet amyloid polypeptide (IAPP) in a stable conformation to enable study of conversion to amyloid-like fibrils. *FEBS Lett*, 470(1), 55-60.
- Holm, V. A., Cassidy, S. B., Butler, M. G., Hanchett, J. M., Greenswag, L. R., Whitman, B. Y. & Greenberg, F. (1993). Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, 91(2), 398-402.
- Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*, 87(4), 1409-1439.
- Holder, J., Harmer, C. J., Cowen, P. J. & McCabe, C. (2010). Reduced neural response to reward following 7 days treatment with the cannabinoid CB1 antagonist rimonabant in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(8), 1103-1113.
- INFARMED (1993). Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
- INFARMED (2002). *Farmacopeia Portuguesa VII*.
- INFARMED (2006). Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto - Estatuto do Medicamento.
- INFARMED (2007). Decreto-Lei nº 307/2007 - Regime jurídico das farmácias de oficina.
- INFARMED (2008). Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de Setembro. Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal.
- INFARMED, A. (2012). Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.
- Ioannides-Demos, L. L., Piccenna, L. & McNeil, J. J. (2011). Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes*, 2011 179674.
- James, W. P., Caterson, I. D., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L. F., Maggioni, A. P., Torp-Pedersen, C., Sharma, A. M., Shepherd, G. M., Rode, R. A. & Renz, C. L. (2010). Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*, 363(10), 905-917.
- James, W. P. T. (2005). The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *Eur Heart J*, 7 Suppl:L44-L48.
- Janes S., G. L., Beaumont K., Beeley N., Rink T. (1996). The selection of pramlintide for clinical evaluation. *Diabetes*, 45 (Suppl 2) 235A (Abstract).
- Kang, J. G. & Park, C. Y. (2012). Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes Metab J*, 36(1), 13-25.
- Khan, A., Raza, S., Khan, Y., Aksoy, T., Khan, M., Weinberger, Y. & Goldman, J. (2012). Current updates in the medical management of obesity. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 6(2), 117-128.
- Kiortsis, D. N., Filippatos, T. D. & Elisaf, M. S. (2005). The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab*, 31(1), 15-22.
- Kipnes, M. S., Hollander, P., Fujioka, K., Gantz, I., Seck, T., Erondy, N., Shentu, Y., Lu, K., Suryawanshi, S., Chou, M., Johnson-Levonas, A. O., Heymsfield, S. B., Shapiro, D., Kaufman, K. D. & Amatruda, J. M. (2010). A one-year study to assess the safety and efficacy of the CB1R inverse agonist taranabant in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 12(6), 517-531.
- Klonoff, D. C. & Greenway, F. (2008). Drugs in the pipeline for the obesity market. *J Diabetes Sci Technol*, 2(5), 913-918.
- Kokkinos, A., le Roux, C. W., Alexiadou, K., Tentolouris, N., Vincent, R. P., Kyriaki, D., Perrea, D., Ghatei, M. A., Bloom, S. R. & Katsilambros, N. (2010). Eating slowly increases the postprandial response of the anorexigenic gut hormones, peptide YY and glucagon-like peptide-1. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(1), 333-337.
- Kopelman, P., Bryson, A., Hickling, R., Rissanen, A., Rossner, S., Toubro, S. & Valensi, P. (2007). Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int J Obes (Lond)*, 31(3), 494-499.
- Kopelman, P., Groot Gde, H., Rissanen, A., Rossner, S., Toubro, S., Palmer, R., Hallam, R., Bryson, A. & Hickling, R. I. (2009). Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-

Pharmacological Treatment of Obesity

- controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity (Silver Spring)*, 18(1), 108-115.
- Laaksonen, D. E., Lakka, H. M., Niskanen, L. K., Kaplan, G. A., Salonen, J. T. & Lakka, T. A. (2002). Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 156(11), 1070-1077.
- Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J. & Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288(21), 2709-2716.
- Lee, A. & Morley, J. E. (1998). Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res*, 6(1), 47-53.
- Lee, H. J., Choe, Y. H., Lee, J. H., Sohn, Y. B., Kim, S. J., Park, S. W., Son, J. S., Kim, S. W. & Jin, D. K. (2011). Delayed response of amylin levels after an oral glucose challenge in children with Prader-Willi syndrome. *Yonsei Med J*, 52(2), 257-262.
- Lee, J. H., Chan, J. L., Sourlas, E., Raptopoulos, V. & Mantzoros, C. S. (2006). Recombinant methionyl human leptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipoatrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(7), 2605-2611.
- Lemieux, I., Pascot, A., Couillard, C., Lamarche, B., Tchernof, A., Almeras, N., Bergeron, J., Gaudet, D., Tremblay, G., Prud'homme, D., Nadeau, A. & Despres, J. P. (2000). Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*, 102(2), 179-184.
- Lemke, T. L., Williams, D. A., Roche, V. F. & Zito, S. W. (2008). *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. USA, Lipincott Williams & Wilkins.
- Liu, Y. L., Connoley, I. P., Wilson, C. A. & Stock, M. J. (2005). Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes (Lond)*, 29(2), 183-187.
- Lutz, T. A. (2006). Amylinergic control of food intake. *Physiol Behav*, 89(4), 465-471.
- Maher, W. (2000). Phentermine Labeling: MAO Inhibition. Retrieved August 2012, from <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/00/Sep00/091500/pdn0001.pdf>.
- Mancia, G. e. a. (2007). Guidelines for the management of arterial hypertension - The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 28 1462-1536.
- Martin, C. K., Redman, L. M., Zhang, J., Sanchez, M., Anderson, C. M., Smith, S. R. & Ravussin, E. (2011). Lorcaserin, a 5-HT(2C) receptor agonist, reduces body weight by decreasing energy intake without influencing energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(3), 837-845.
- Melnikova, I. & Wages, D. (2006). Anti-obesity therapies. *Nat Rev Drug Discov*, 5(5), 369-370.
- MHRA. (2001). European withdrawal of anorectic agents/appetite suppressants: new legal developments, no new safety issues: Licences for phentermine and amfepramone being withdrawn May 2001. Retrieved August 2012, from <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor/medicines/CON019540>.
- MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, D. D. R. E. D. P. (2008). Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho.
- Ministério_da_Saúde (2013). Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro.
- Morrison, J. A., Cottingham, E. M. & Barton, B. A. (2002). Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry*, 159(4), 655-657.
- Motaghedi, R., Lipman, E. G., Hogg, J. E., Christos, P. J., Vogiatzi, M. G. & Angulo, M. A. (2010). Psychiatric adverse effects of rimonabant in adults with Prader Willi syndrome. *Eur J Med Genet*, 54(1), 14-18.
- Munro, J. F., MacCuish, A. C., Marshall, A., Wilson, E. M. & Duncan, L. J. (1969). Weight-reducing effect of diuquanides in obese non-diabetic women. *Br Med J*, 2(5648), 13-15.
- NeuroSearch. Tesofensine - Mode of Action. Retrieved August 2012, from <http://neurosearch.com/Default.aspx?ID=8174>.
- Nguyen, T. & Lau, D. C. (2012). The obesity epidemic and its impact on hypertension. *Can J Cardiol*, 28(3), 326-333.
- NHLBI_Obesity_Education_Initiative (2000). *The Practical Guide - Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*.
- O'Leary, D. H., Reuwer, A. Q., Nissen, S. E., Despres, J. P., Deanfield, J. E., Brown, M. W., Zhou, R., Zabattino, S. M., Job, B., Kastelein, J. J. & Visseren, F. L. (2011). Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart*, 97(14), 1143-1150.
- Ono, T., Murakoshi, M., Suzuki, N., Iida, N., Ohdera, M., Iigo, M., Yoshida, T., Sugiyama, K. & Nishino, H. (2010). Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets. *Br J Nutr*, 104(11), 1688-1695.
- Oral, E. A., Simha, V., Ruiz, E., Andewelt, A., Premkumar, A., Snell, P., Wagner, A. J., DePaoli, A. M., Reitman, M. L., Taylor, S. I., Gorden, P. & Garg, A. (2002). Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*, 346(8), 570-578.

Pharmacological Treatment of Obesity

- Ordem_dos_Farmacêuticos (2009). *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, Conselho Nacional da Qualidade.
- Orexigen. (2011). FDA Issues Complete Response to New Drug Application for Contrave(R) for the Management of Obesity. Retrieved July 2012, from <http://ir.orexigen.com/phoenix.zhtml?c=207034&p=irol-newsArticle&ID=1522207&highlight>.
- Orexigen. (2012a). Clinical Trials. Accessed August 2012, from <http://www.orexigen.com/trials/default.php>.
- Orexigen. (2012b). Product candidates - Empatic™ Retrieved August 2012, from http://www.orexigen.com/candidates/candidates_empatic.php.
- Ornellas, T. & Chavez, B. (2011). Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave): A New Approach to Weight Loss in Obese Adults. *P T*, 36(5), 255-262.
- Osei-Hyiaman, D., Liu, J., Zhou, L., Godlewski, G., Harvey-White, J., Jeong, W. I., Batkai, S., Marsicano, G., Lutz, B., Buettner, C. & Kunos, G. (2008). Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest*, 118(9), 3160-3169.
- Pagotto, U. & Pasquali, R. (2005). Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet*, 365(9468), 1363-1364.
- Palmiter, R. D. (2009). Reduced levels of neurotransmitter-degrading enzyme PRCP promote obesity. *J Clin Invest*, 119(8), 2130-2133.
- Pelchat, M. L. (1997). Food cravings in young and elderly adults. *Appetite*, 28(2), 103-113.
- Perez-Tilve, D., Nogueiras, R., Mallo, F., Benoit, S. C. & Tschoep, M. (2006). Gut hormones ghrelin, PYY, and GLP-1 in the regulation of energy balance [corrected] and metabolism. *Endocrine*, 29(1), 61-71.
- Pi-Sunyer, X. (2009). The medical risks of obesity. *Postgrad Med*, 121(6), 21-33.
- Pilichiewicz, A. N., Chaikomin, R., Brennan, I. M., Wishart, J. M., Rayner, C. K., Jones, K. L., Smout, A. J., Horowitz, M. & Feinle-Bisset, C. (2007). Load-dependent effects of duodenal glucose on glycemia, gastrointestinal hormones, antropyloroduodenal motility, and energy intake in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(3), E743-753.
- Ravussin, E., Smith, S. R., Mitchell, J. A., Shringarpure, R., Shan, K., Maier, H., Koda, J. E. & Weyer, C. (2009). Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring)*, 17(9), 1736-1743.
- Rosenstock, J., Klaff, L. J., Schwartz, S., Northrup, J., Holcombe, J. H., Wilhelm, K. & Trautmann, M. (2010). Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care*, 33(6), 1173-1175.
- Royal_Pharmaceutical_Society_of_Great_Britain. (2009). Practice guidance: OTC Orlistat. Retrieved July 2012, from <http://www.youngsure.com/images/html/practice.pdf>.
- Saper, C. B., Chou, T. C. & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 36(2), 199-211.
- Scheen, A. J. (2007). Cannabinoid-1 receptor antagonists in type-2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21(4), 535-553.
- Shoji, H., Oguchi, S., Shinohara, K., Shimizu, T. & Yamashiro, Y. (2007). Effects of iron-unsaturated human lactoferrin on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in intestinal epithelial cells. *Pediatr Res*, 61(1), 89-92.
- Sjodin, A., Gasteyer, C., Nielsen, A. L., Raben, A., Mikkelsen, J. D., Jensen, J. K., Meier, D. & Astrup, A. (2010). The effect of the triple monoamine reuptake inhibitor tesofensine on energy metabolism and appetite in overweight and moderately obese men. *Int J Obes (Lond)*, 34(11), 1634-1643.
- Smith, S. R., Blundell, J. E., Burns, C., Ellero, C., Schroeder, B. E., Kesty, N. C., Chen, K. S., Halseth, A. E., Lush, C. W. & Weyer, C. (2007). Pramlintide treatment reduces 24-h caloric intake and meal sizes and improves control of eating in obese subjects: a 6-wk translational research study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(2), E620-627.
- Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., Bays, H. & Shanahan, W. R. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*, 363(3), 245-256.
- Stamler, R., Stamler, J., Riedlinger, W. F., Algera, G. & Roberts, R. H. (1978). Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*, 240(15), 1607-1610.
- Tomita, M., Bellamy, W., Takase, M., Yamauchi, K., Wakabayashi, H. & Kawase, K. (1991). Potent antibacterial peptides generated by pepsin digestion of bovine lactoferrin. *J Dairy Sci*, 74(12), 4137-4142.
- Torp-Pedersen, C., Caterson, I., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L., Maggioni, A., Sharma, A., Brisco, W., Deaton, R., Shepherd, G. & James, P. (2007). Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J*, 28(23), 2915-2923.
- Tzotzas, T., Samara, M., Constantinidis, T., Tziomalos, K. & Krassas, G. (2007). Short-term administration of orlistat reduced daytime triglyceridemia in obese women with the metabolic syndrome. *Angiology*, 58(1), 26-33.
- UK_Prospective_Diabetes_Study_Group (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352(9131), 854-865.
- US_Department_of_Health_and_Human_Services. (2007). Do You Know the Health Risks of Being Overweight? Retrieved July 2012, from http://win.niddk.nih.gov/publications/health_risks.htm#type2.
- Uziel, G., Garavaglia, B. & Di Donato, S. (1988). Carnitine stimulation of pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) in isolated human skeletal muscle mitochondria. *Muscle Nerve*, 11(7), 720-724.

Pharmacological Treatment of Obesity

- Vilsboll, T. & Garber, A. J. (2012). Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide. *Diabetes Obes Metab*, 14 Suppl 2 41-49.
- Wadden, T. A., Butryn, M. L. & Byrne, K. J. (2004). Efficacy of lifestyle modification for long-term weight control. *Obes Res*, 12 Suppl 151S-162S.
- 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. & Dunayevich, E. (2011). Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*, 19(1), 110-120.
- Wang, M. (2011). Gut as an Endocrine Organ: the Role of Nutrient Sensing in Energy Metabolism. *Metabolic Syndrome: Underlying Mechanisms and Drug Therapies*. I. John Wiley & Sons.
- Wells, B. G. e. a. (2009). *Pharmacotherapy Handbook*.
- Weyer, C., Maggs, D. G., Young, A. A. & Kolterman, O. G. (2001). Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des*, 7(14), 1353-1373.
- WHO. (2011). WHO Global Infobase, data for saving lives. Retrieved August 2012, from <https://apps.who.int/infobase/Index.aspx>.
- WHO. (2012). Facts about overweight and obesity. Retrieved July 2012, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- Wiegand, S., l'Allemand, D., Hubel, H., Krude, H., Burmann, M., Martus, P., Gruters, A. & Holl, R. W. (2010). Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Endocrinol*, 163(4), 585-592.
- Wilson, G. T., Wilfley, D. E., Agras, W. S. & Bryson, S. W. (2010). Psychological treatments of binge eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 67(1), 94-101.
- Woods, S. C., Lutz, T. A., Geary, N. & Langhans, W. (2006). Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361(1471), 1219-1235.
- Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., Dhillon, W. S., Ghatei, M. A. & Bloom, S. R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(12), 5992.
- Wynne, K., Bloom, S. (2007). Oxyntomodulin: a new therapy for obesity? *Science in School*(6), 25-29.
- Wynne, K., Park, A. J., Small, C. J., Meeran, K., Ghatei, M. A., Frost, G. S. & Bloom, S. R. (2006). Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)*, 30(12), 1729-1736.
- Yancy, W. S., Jr., Westman, E. C., McDuffie, J. R., Grambow, S. C., Jeffreys, A. S., Bolton, J., Chalecki, A. & Oddone, E. Z. (2010). A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med*, 170(2), 136-145.
- Yanovski, J. A., Krakoff, J., Salaita, C. G., McDuffie, J. R., Kozlosky, M., Sebring, N. G., Reynolds, J. C., Brady, S. M. & Calis, K. A. (2011). Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes*, 60(2), 477-485.
- Yanovski, S. Z. & Yanovski, J. A. (2002). Obesity. *N Engl J Med*, 346(8), 591-602.
- Zimecki, M., Wlasczyk, A., Cheneau, P., Brunel, A. S., Mazurier, J., Spik, G. & Kubler, A. (1998). Immunoregulatory effects of a nutritional preparation containing bovine lactoferrin taken orally by healthy individuals. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 46(4), 231-240.
- Zinman, B., Gerich, J., Buse, J. B., Lewin, A., Schwartz, S., Raskin, P., Hale, P. M., Zdravkovic, M. & Blonde, L. (2009). Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*, 32(7), 1224-1230.

Anexo II - Abstract submetido para o Congresso Nacional dos Farmacêuticos

CONGRESSO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS 2012

2 a 4 de Novembro
Centro de Congressos
de Lisboa

OUTRAS ÁREAS DE RELEVÂNCIA PARA A PROFISSÃO FARMACÊUTICA

CNF/2012/A09/P001

Pharmacological treatment of obesity: an update of currently used drugs

Armindo Dias Martins¹⁾, Sandra Morgado²⁾, Manuel Morgado³⁾

¹⁾Faculdade de Ciências da Saúde Universidade da Beira Interior, ²⁾Centro Hospitalar da Cova da Beira, ³⁾ Faculdade de Ciências da Saúde Universidade da Beira Interior


Objective: Obesity is the global epidemic of 21st century affecting more than 1000 million people in the world and accounting for up to 7% of the health care cost in most developed countries. This chronic condition increases morbidity and mortality, largely due to associated comorbidities, including type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, premature atherosclerosis, metabolic syndrome, liver disease and cancer. As lifestyle interventions alone hardly result in long-term weight loss, pharmacotherapy is an important adjunct to lifestyle measures to improve the induction and maintenance of weight loss. The objective of this study was to review all the current medications approved by EMA and FDA for the treatment of obesity, focusing essentially on their benefits and risks.

Methods: A revision of the scientific literature was carried out, through a search on PubMed for papers published from 2010 to the present time, using the terms "pharmacological treatment of obesity", "pharmacotherapy for obesity", "antiobesity drugs" and "drugs for weight loss".

Results: Orlistat (Xenical[®]) was until recently the only long-term pharmacotherapy for obesity available in the market, as rimonabant and sibutramine were withdrawn in 2008 and 2010, respectively, due to serious psychiatric and cardiovascular adverse effects. Lorcaserin (Belviq[®]) and phentermine/topiramate (Qsymia[™]) were approved by FDA in June and July 2012, respectively. Orlistat is the only approved drug whose mechanism of action does not involve the CNS, but the inhibition of gastrointestinal lipase. Its most common adverse effects are gastrointestinal (e.g., diarrhea, fecal incontinence). Lorcaserin activates 5-HT_{2C} receptors, thus suppressing appetite. It should not be used during pregnancy and may lead to serious side effects, such as headache, dizziness, fatigue, nausea, dry mouth, constipation and hypoglycemia. The most common adverse effects of the association of phentermine, a norepinephrine releasing drug, and topiramate, an antiepileptic drug which also exhibits weight-loss properties, are paresthesia of hands and feet, dizziness, altered taste sensation, insomnia, constipation and dry mouth. Therapy must be discontinued during pregnancy due to the risk of birth defects. All mentioned drugs require a combination with diet and physical activity to be effective. Studies indicated that weight loss was significantly greater in patients who adhere to healthy lifestyles and to pharmacotherapy.

Discussion/Conclusions: Pharmacist intervention can play a key role in promoting healthy lifestyles and adequate pharmacotherapy, providing information concerning possible adverse effects, pharmacological interactions and its management. Pharmaceutical care should also include alerting about the importance of medication adherence, as well as monitoring of the patients and the obtained results over time.


Anexo III - Poster apresentado no Congresso Nacional dos Farmacêuticos 2012, subordinado ao tema “Mais intervenção na sociedade, melhor saúde” e certificado de apresentação do mesmo



Pharmacological Treatment of Obesity: an Update of Currently Used Drugs

Armindo Martins¹, Sandra Morgado², Manuel Morgado^{1,2}

¹CICS-UBI - Health Sciences Research Center, University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, Covilhã, Portugal
²Hospital Centre of Cova da Beira, E.P.E., Quinta do Alvito, Covilhã, Portugal



Introduction
Obesity is the global epidemic of the 21st century, affecting more than 1000 million people in the world and accounting for up to 7% of health care cost in most developed countries. This chronic condition increases morbidity and mortality, largely due to associated comorbidities, including type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, premature atherosclerosis, metabolic syndrome, liver disease and cancer. As lifestyle interventions alone hardly ever result in long-term weight loss, pharmacotherapy is an important adjunct to lifestyle measures to improve the induction and maintenance of weight loss. This study aims to review the current medications approved by EMA and FDA for the treatment of obesity, focusing essentially on their benefits and risks.

Methods
A revision of the scientific literature was carried out, through a search on PubMed for papers published from January/2010 to September/2012, using the terms “pharmacological treatment of obesity”, “pharmacotherapy for obesity”, “anti-obesity drugs” and “drugs for weight loss”.

Results

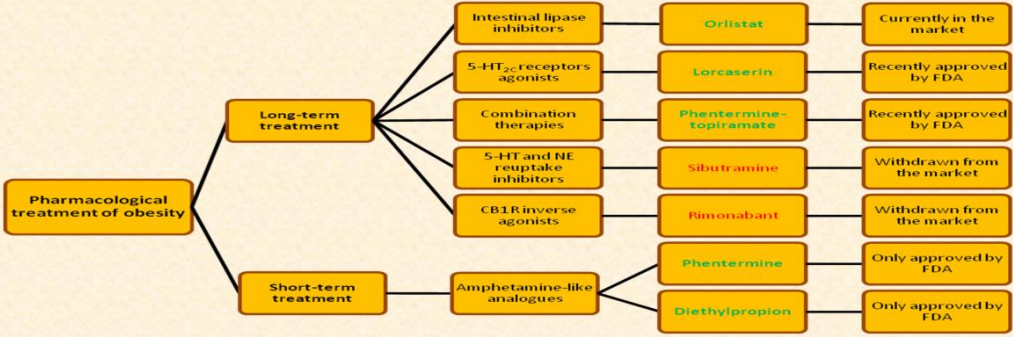


Figure 1: Short-term and long-term pharmacological treatment of obesity. Abbreviations: 5-HT - serotonin; CB1R - cannabinoid-1 receptors; FDA - United States Food and Drug Administration; NE - norepinephrine.

Drug	Mean weight loss	Weight loss with placebo	Other beneficial effects	Adverse effects
Orlistat (Xenical [®])	5.9%	2.3%	Improvement in most risk factors of cardiovascular disease, in lipid and glycemic profiles, and in C-reactive protein.	Increased flatulence. Fecal incontinence. Diarrhea. Steatorrhea.
Lorcaserin (Belviq [®])	5.8%	2.2%	Reduction in energy intake and appetite. Improvement in risk factors of cardiovascular disease, in markers of inflammation and in insulin resistance.	Most common: headache, fatigue, dizziness, nausea, dry mouth, constipation. Disturbances in attention or memory. Risk of birth defects.
Phentermine 7.5 + Topiramate 46 (Qsymia [™])	7.8%	1.2%	Improvement of cardiometabolic variables (blood pressure, waist circumference, lipid profile, glycemia, adiponectin)	Psychiatric and cognitive adverse effects. Risk of birth defects.
Phentermine 15 + Topiramate 92 (Qsymia [™])	9.8%	1.2%		

Table 1: Summary of the benefits and risks of the currently approved anti-obesity drugs.

Discussion
Orlistat (Xenical[®]) is currently the only long-term pharmacotherapy for obesity available in the European market, as rimonabant and sibutramine were withdrawn in 2008 and 2010, respectively, due to serious psychiatric and cardiovascular adverse effects. Lorcaserin (Belviq[®]) and the association of phentermine and topiramate (Qsymia[™]) were recently approved by FDA in June and July 2012, respectively. Orlistat is the only approved drug whose mechanism of action does not involve the CNS, but the inhibition of gastrointestinal lipase. Lorcaserin activates 5-HT_{2c} receptors, thus suppressing appetite. Phentermine is a norepinephrine and dopamine releasing drug, and topiramate an anticonvulsant drug which also exhibits weight loss properties (Figure 1). The adverse effects of orlistat are mostly gastrointestinal. Both lorcaserin and phentermine/topiramate must be discontinued during pregnancy, due to the risk of birth defects (Table 1). All mentioned drugs require a combination with diet and physical activity to be effective. Studies indicate that weight loss is significantly greater in patients who adhere both to healthy lifestyles and pharmacotherapy.

Concerning the short-term (≤ 12 weeks) treatment of obesity, phentermine (Adipex-P[®]) and diethylpropion (Tenuate[®]) were withdrawn from the EU market in 2001, due to unfavourable risk to benefits ratio, but are still used in the USA, having been approved by FDA in 1959. Both are adjunct treatments for exogenous obesity, in a regimen of weight reduction based on caloric restriction and exercise.

Conclusions
Pharmacist intervention is of crucial importance in promoting healthy lifestyles and adequate pharmacotherapy, providing information concerning possible adverse effects, pharmacological interactions and its management. Pharmacist intervention should also include alerting about the importance of medication adherence, as well as monitoring of the patients and of the obtained results over time. Owing to the limited options currently available for the pharmacological treatment of obesity, it is imperative to develop new safe compounds.

References
de Castro, J. J., Dias, T., Chambel, P., Carvalho, M., Correia, L. G., Guerreiro, L., Marques, O., Medina, J. L., Nobre, E., Nunes, J. S., Pereira, M. C., Polonia, J., Portugal, J., Raimundo, A., Riass, A., da Silva, P. M., Vasconcelos, C., Reis, J. L. & Teles, A. G. (2009). A randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of orlistat versus placebo in obese patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Rev Port Cardiol*, 28 (12), 1361-1374.
Gedde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwiers, M. L. & Day, W. W. (2011). 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. *Lancet*, 377 (9774), 1341-1352.
Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., Bays, H. & Shannah, W. R. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*, 363(3), 245-256.
FDA. (2007). Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071612.pdf>.

CONGRESSO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS 2012

Mais Intervenção na Sociedade
MELHOR SAÚDE

2 a 4 de Novembro | Centro de Congressos de Lisboa

CERTIFICADO

Para os devidos efeitos se certifica que o(a) Exmo(a). Senhor(a) Dr(a). **Armindo Dias Martins**, apresentou um póster da área "Outras áreas de relevância para a profissão farmacêutica", subordinado ao tema " **Pharmacological treatment of obesity: an update of currently used drugs**", no âmbito do Congresso Nacional dos Farmacêuticos '2012 que se realizou nos dias 2, 3 e 4 de Novembro de 2012, no Centro de Congressos de Lisboa.

Ordem dos Farmacêuticos, 04 de Novembro de 2012



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS
Rua da Sociedade Farmacêutica, 18
1109-075 Lisboa
tel. (+351) 213 191 380 | fax. (+351) 213 191 399
e-mail. direccao.nacional@ordemfarmaceuticos.pt
www.ordemfarmaceuticos.pt

O Presidente da Comissão Científica

Francisco Carvalho Guerra

O Bastonário

Carlos Maurício Barbosa



Anexo IV - Abstract submetido para o Congresso da European Atherosclerosis Society (EAS)

“Pharmacological treatment of obesity: a review of currently used drugs and new compounds in clinical development”

Background Obesity is a chronic condition which increases morbidity and mortality. As lifestyle interventions alone hardly ever result in long-term weight loss, pharmacotherapy is an important adjunct to lifestyle measures to improve the induction and maintenance of weight loss. Orlistat (Xenical®) is currently the only long-term pharmacotherapy for obesity available in the European market, as rimonabant and sibutramine were withdrawn in 2008 and 2010, respectively, due to serious psychiatric and cardiovascular adverse effects. Owing to the limited options currently available for the pharmacological treatment of obesity, it is imperative to develop new safe compounds.

Objective This study aims to review the current medications approved by EMA and FDA for the treatment of obesity, focusing essentially on their benefits and risks, as well as the new drugs which are under clinical trials.

Methods A revision of the scientific literature was carried out, through a search on Pubmed for papers published from 2010 to the present time, using the terms “pharmacological treatment of obesity”, “pharmacotherapy for obesity”, “anti-obesity drugs” and “drugs for weight loss”.

Conclusions Lorcaserin (Belviq®) and the association of phentermine and topiramate (Qsymia™) were recently approved by FDA. Orlistat suppresses appetite inhibiting gastrointestinal lipase, being its adverse effects mostly gastrointestinal. Lorcaserin activates 5-HT_{2C} receptors; phentermine is a norepinephrine releasing drug, and topiramate an anticonvulsivant drug which also exhibits weight loss properties. Among the drugs under Phase 3 clinical trials, the most promising ones appear to be Contrave®, an association of naltrexone and bupropion which acts on hypothalamic POMC neurons; tesofensine, a monoamine reuptake inhibitor; and GLP-1 agonists (e.g., liraglutide, exenatide), which exert an anorexigenic effect and may be helpful to T2DM obese patients. Pharmacist intervention is of crucial importance in promoting healthy lifestyles and adequate pharmacotherapy, providing information concerning possible adverse effects, pharmacological interactions and the importance of medication adherence.

Anexo V - Poster destinado a apresentação no 81st Congresso of the European Atherosclerosis Society (EAS), Lyon, France, 2-5 June 2013



Pharmacological treatment of obesity: a review of currently used drugs and new compounds in clinical development



Armindo Martins¹, Sandra Morgado², Manuel Morgado^{1,2}

¹CICS-UBI - Health Sciences Research Center, University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, Covilhã, Portugal

²Hospital Centre of Cova da Beira, E.P.E., Quinta do Alvito, Covilhã, Portugal

Introduction

Obesity is the global epidemic of the 21st century, affecting more than 1000 million people in the world and accounting for up to 7% of health care cost in most developed countries. This chronic condition increases morbidity and mortality. As lifestyle interventions alone hardly ever result in long-term weight loss, pharmacotherapy is an important adjunct to lifestyle measures to improve the induction and maintenance of weight loss. Orlistat (Xenical[®]) is currently the only long-term pharmacotherapy for obesity available in the European market, as rimonabant and sibutramine were withdrawn in 2008 and 2010, respectively, due to serious psychiatric and cardiovascular adverse effects. Owing to the limited options currently available for the pharmacological treatment of obesity, it is imperative to develop new safe compounds.

Objective

This study aims to review the current medications approved by EMA and FDA for the treatment of obesity, focusing essentially on their benefits and risks, as well as the new drugs which are under clinical trials.

Methods

A revision of the scientific literature was carried out, through a search on PubMed for papers published from January 2010 to the present time, using the terms "pharmacological treatment of obesity", "pharmacotherapy for obesity", "anti-obesity drugs" and "drugs for weight loss".

Results

Table 1: Summary of benefits and risks of approved anti-obesity drugs and of potential anti-obesity drugs under investigation. Abbreviations: CRP – C-reactive protein

Drug	Mean weight loss	Weight loss with placebo	Other positive effects	Adverse effects
Orlistat	5.9%	2.3%	Improvement in most risk factors of cardiovascular disease, in lipid and glycemic profiles and CRP.	Increased flatulence, fecal incontinence, diarrhea, steatorrhea.
Lorcaserin	5.8%	2.2%	Reduction in energy intake and appetite. Improvement in the markers of cardiovascular disease and inflammation and in insulin resistance.	Headache, fatigue, dizziness, nausea, dry mouth, constipation. Disturbances in attention or memory. Risk of birth defects.
Phentermine 7.5 + Topiramate 46	7.8%	1.2%	Improvement of cardiometabolic variables (blood pressure, waist circumference, lipid profile, glycemia).	Psychiatric and cognitive adverse effects. Risk of birth defects.
Phentermine 15 + Topiramate 92	9.8%	1.2%		
Cetilistat	4.32 kg	2.86 kg	Improvement in glycemic control.	Mild or moderate gastrointestinal effects.
Naltrexone 16 + Bupropion	6.7%	1.8%	Improvement in cardiometabolic risk factors and in insulin resistance.	Nausea, constipation, anxiety, increase in blood pressure.
Naltrexone 32 + Bupropion	8.1%	1.8%		
Zonisamide 120 + Bupropion	6.1%	1.4%	Reduction in appetite. Increase in energy expenditure.	Headache, nausea, insomnia.
Zonisamide 360 + Bupropion	7.5%	1.4%		
Tesofensine	7.2 ± 6.7 kg	1.8 kg	Reduction in appetite, body fat and waist circumference.	Increase in heart rate and blood pressure.
Liraglutide	2.0 ± 0.3 kg	1.5 kg	Improvement in glycemic control and systolic blood pressure.	Nausea, diarrhea, vomiting.
Exenatide	5.1 ± 0.5 kg	1.6 ± 0.5 kg	Improvement in glycemic control and systolic blood pressure.	Nausea, diarrhea.
Pramlintide	3.7 ± 0.7%	2.2 ± 0.7%	Reduction in binge eating tendencies and blood pressure.	Nausea.
Baclofen	> 2%	Information not available.	Reduction in waist circumference.	Not observed.

Conclusion

Lorcaserin (Belviq[®]) and the association of phentermine and topiramate (Qsymia[™]) were recently approved by FDA. Orlistat suppresses appetite inhibiting gastrointestinal lipase, being its adverse effects mostly gastrointestinal. Lorcaserin activates 5-HT_{2C} receptors; phentermine is a norepinephrine releasing drug, and topiramate an anticonvulsant drug which also exhibits weight loss properties. Among the drugs under Phase 3 clinical trials, the most promising ones appear to be Contrave[®], an association of naltrexone and bupropion which acts on hypothalamic POMC neurons; tesofensine, a monoamine reuptake inhibitor; and GLP-1 agonists (e.g., liraglutide, exenatide), which exert an anorexigenic effect and may be helpful to T2DM obese patients. Concerning the short-term (≤ 12 weeks) treatment of obesity, phentermine (Adipex-P[®]) and diethylpropion (Tenuate[®]) were withdrawn from the EU market in 2001, due to unfavourable risk to benefits ratio, but are still used in the USA, having been approved by FDA in 1959. Both are adjunct treatments for exogenous obesity, in a regimen of weight reduction based on caloric restriction and exercise. Pharmacist intervention is of crucial importance in promoting healthy lifestyles and adequate pharmacotherapy, providing information concerning possible adverse effects, pharmacological interactions and the importance of medication adherence. Owing to the limited options currently available for the pharmacological treatment of obesity, it is imperative to develop new safe compounds.

References

de Castro, J. J., Dias, T., Chambel, P., Carvalho, M., Correia, L. G., Guerreiro, L., Marques, O., Medina, J. L., Nobre, E., Nunes, J. S., Pereira, M. C., Polónia, J., Portugal, J., Raimundo, A., Ruas, A., da Silva, P. M., Vasconcelos, C., Reis, J. L. & Teles, A. G. (2009). A randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of orlistat versus placebo in obese patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Rev Port Cardiol*, 28(12), 1361-1374.

Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwieters, M. L. & Day, W. W. (2011). 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. *Lancet*, 377(9774), 1341-1352.

Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., Bays, H. & Shanahan, W. R. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*, 363(3), 245-256.

FDA. (2007). Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. Retrieved October 2012, from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071612.pdf>.

Anexos VI - E-mail de aceitação, por parte da iConcept Press, do capítulo submetido

From: **iConcept Press Editor** <obesity@iconceptpress.com>
Date: Sun, Nov 25, 2012 at 2:42 PM
Subject: [iConcept Press] Decision on your Paper (BK029A / 12060303154674)
To: Manuel Morgado <manuelaugustomorgado@gmail.com>

Dear Manuel Morgado,

We are pleased to inform you that your manuscript entitled "Pharmacological treatment of obesity: a review of currently used drugs and new compounds in clinical development" is Accepted. Would you please upload a camera-ready version within 10 days after receiving this email? Camera-ready is a term used in the printing industry meaning that a document is, from a technical standpoint, ready to "go to **press**".

To prepare a camera-ready version, please follow the instructions at:
<http://www.iconceptpress.com/www/sitefaq.authorPrepareCameraReady.php>

Should you have any problem, please feel free to let us know. Thank you very much for your attention.

Sincerely,
Editorial Board,
Obesity Epidemic
iConcept Press Ltd

Anexo VII - E-mail de aceitação do Abstract submetido para o congresso da European Atherosclerosis Society, para posterior apresentação de Poster

On Tue, Feb 5, 2013 at 2:28 PM, EAS 2013 Lyon <eas2013@abstractserver.com> wrote:

EAS 2013 Lyon - Poster Scheduling Notification A-547-0014-00042
81st European Atherosclerosis Society Congress
Lyon, France June 2-5, 2013

Dear Manuel Morgado,

On behalf of the Scientific Programme Committee, we are pleased to inform you that your Abstract **A-547-0014-00042** entitled "**Pharmacological treatment of obesity: a review of currently used drugs and new compounds in clinical development**" has been selected for **POSTER PRESENTATION** at the 81st European Atherosclerosis Society Congress.

Instructions on how to prepare posters can be found on the congress website via this link <http://www2.kenes.com/EAS2013/SCI/Pages/InstructionsforPresenters.aspx>. Please be sure to keep to these specifications.

Your poster should be displayed as per the poster board number in the final programme that you will receive at the congress. Posters may be mounted from 15:30 on Sunday, June 2nd, 2013 and should remain on display until the end of sessions on Wednesday, June 5th, 2013. Authors are asked to actively participate in both poster sessions which will take place on Monday, June 3rd from 12:30-15:00 and Tuesday, June 4th from 12:30-15:00. These events give you the unique chance to discuss your work with other scientists, they are located in the centre of the Exhibition area and will include a complimentary buffet and beverages.

Pharmacological Treatment of Obesity

We would like to take this opportunity to highlight that the Anitschkow Lecture will be presented during the Opening Ceremony by the world-renowned physician-scientist Prof Peter Libby, USA. Make sure to register early and also secure your place for the EAS Congress Party, where all the congress participants will meet and the winners of the Poster Competition will be awarded.

REGISTRATION TO THE CONGRESS

The presenting author, *Manuel Morgado*, must register for the congress.

If you have not already registered and paid your registration fees please do so now via the following link <http://www2.kenes.com/eas2013/reg/Pages/Registration.aspx>, as only Abstracts of participants who have paid their registration fees by **Tuesday March 12, 2013** can be included in the programme and congress publications. We also encourage you to book your accommodation promptly, as availability may be limited in some hotels. Follow this link for more information on available hotels for the congress: <http://accommodation.kenes.com/EAS0613/Hotels?htlcity=LYS&checkIn=01%2F06%2F2013&checkOut=06%2F06%2F2013>

FURTHER INFORMATION

For technical questions regarding your abstract submission please contact eas2013@abstractserver.com.
For all other queries, please do contact the secretariat at eas@kenes.com.

Yours sincerely,

EAS 2013 Abstract Team on behalf of the Scientific Programme Committee

Anexo VIII - Panfleto sobre as Benzodiazepinas elaborado durante o estágio

Existem alternativas naturais, nomeadamente à base de valeriana (*Exemplos: Valdispert, Livetan, chá de valeriana*).

Se tiver alguma dúvida, não hesite em consultar o seu farmacêutico, para o ajudar a fazer um uso racional dos medicamentos.





FARMÁCIA REIS
Benzodiazepinas

- São fármacos sujeitos a receita médica e que atuam no sistema nervoso central.
- São eficazes na diminuição da ansiedade e na indução do sono.
- Algumas são utilizadas como relaxantes musculares e antiepilépticos.





VALIUM®
(diazepam)





- Podem provocar **dependência** física (síndrome de abstinência) e psíquica (necessidade compulsiva).
- Quando utilizadas no tratamento da insónia, este não deve ser superior a 4 semanas.

- Devem ser usadas com precaução em crianças e idosos.
- Não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Possíveis **efeitos adversos**: sonolência, descoordenação motora, perda da memória a curto prazo.

Anexo IX - Certificados das Formações frequentadas durante o Estágio em Farmácia Comunitária



EAU THERMALE
Avène

Certificado

Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Portugal, Lda. certifica que:

Armando Dias (gentil)

participou no Curso de formação

”Avène - O cuidado essencial das peles sensíveis”

que se realizou no dia 9 de Abril de 2013, das 9:30 às 18:00

no Hotel O Alambique no Fundão



Esmeralda Dúrio
Formadora



CERTIFICADO

Certifica-se que

ARMINDO MARTINS

Participou na acção de formação “**Rinite Alérgica e Urticária, uma abordagem médico-farmacêutica**” com a participação do Dr. José Alberto Ferreira; realizada em Castelo Branco no dia 22 de Maio de 2013, com duração de 2h00m.

Apoio: sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.