



FARMACOTERAPIA DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Pharmacotherapy of obesity: a literature review

*Bárbara Belmiro Lucas, Anna Paula de Castro Teixeira, Fernando de Sousa Oliveira**

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB, Brasil

**Corresponding author. E-mail address: fernandoufcg@hotmail.com*

RESUMO

A obesidade é uma enfermidade disseminada pelo mundo, na qual seus mecanismos causam alterações metabólicas consideráveis, tornando-se um grave problema de saúde pública. Como alternativa para controlar as modificações corporais graves, o tratamento decorre de terapia farmacológica e não farmacológica. Porém, diante da escassez de estudos sobre os medicamentos utilizados na farmacoterapia da obesidade, o presente estudo objetivou realizar uma revisão de literatura do tipo integrativa sobre a farmacoterapia da obesidade, enfatizando os riscos e benefícios para o paciente obeso. A revisão de literatura foi realizada nas bases de dados: *Scielo*, Biblioteca Virtual em Saúde, *LILACS* e Periódico CAPES, a partir de documentos publicados entre 2009 a 2019. Utilizaram-se publicações em português, inglês e espanhol pesquisadas com os seguintes descritores e suas combinações: *fármacos antiobesidade, anorexígenos, inibidores do apetite, perda de peso, mecanismo de ação, anfetamínico, efeitos adversos*. Foram encontrados 132 artigos, dos quais 82 foram utilizados na elaboração do presente trabalho. Os fármacos antiobesidade incluem os catecolaminérgicos (femproporex, anfepramona e mazindol) serotoninérgicos (fluoxetina e sertralina), a sibutramina, os termogênicos (efedrina e cafeína) e os inibidores de absorção intestinal (orlistate). Esses fármacos são adjuvantes no tratamento da obesidade, sempre devem ser associados com dietoterapia e prática de exercícios físicos, não sendo utilizados como monoterapia.

Palavras-chave: Fármacos antiobesidade. Perda de peso. Depressores do apetite.



ABSTRACT

Obesity is a disease spread throughout the world, in which its mechanisms cause considerable metabolic changes, becoming a serious public health problem. As an alternative to control serious bodily changes, treatment is based on pharmacological and non-pharmacological therapy. However, given the scarcity of studies on the drugs used in the pharmacotherapy of obesity, the present study aimed to carry out an integrative literature review on the pharmacotherapy of obesity, emphasizing the risks and benefits for the obese patient. The literature review was carried out in the databases: Scielo, Virtual Health Library, LILACS and CAPES Periodical, based on documents published between 2009 and 2019. We used publications in Portuguese, English and Spanish researched with the following descriptors and their combinations: anti-obesity drugs, anorectic, appetite suppressants, weight loss, mechanism of action, amphetamine, adverse effects. 132 articles were found, of which 82 were used in the preparation of this study. Anti-obesity drugs include catecholaminergics (femproporex, amfepramone and mazindol) serotonergics (fluoxetine and sertraline), sibutramine, thermogenic (ephedrine and caffeine) and intestinal absorption inhibitors (orlistat). These drugs are adjuvants in the treatment of obesity, they should always be associated with diet therapy and physical exercise, not being used as monotherapy.

Keywords: Anti-Obesity Agents. Weight loss. Appetite Depressants

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a obesidade é definida como acúmulo excessivo e anormal de gordura no organismo, que pode atingir níveis capazes de comprometer a saúde em diversas faixas etárias. É uma doença complexa e multifatorial, resultando da interação de genes, fatores ambientais, psicossociais e de estilos de vida. Essa, por sua vez, é um dos principais fatores de risco para outras doenças crônicas, contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade em vários países (SILVA et al., 2019a).

Essa enfermidade causa grandes prejuízos clínicos, econômicos, psicológicos e sociais, quase sempre estando ligada à comorbidades que dificultam ainda mais a saúde do



portador, como doenças cardiovasculares, endócrinas, ortopédicas e psicológicas (RENDEIRO et al., 2019).

Cerca de 98% dos casos de obesidade são relacionados a desequilíbrios entre ingestão e consumo energético, e apenas 2% estão ligados a fatores endógenos (como por exemplo: hipotireoidismo e distúrbios neuroendócrinos) e ao uso de fármacos como antidepressivos tricíclicos, glicocorticoides e fenotiazinas (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

O tratamento da obesidade é fundamentado em medidas não farmacológicas e farmacológicas. As medidas não farmacológicas são as terapias comportamentais, mudança de hábitos alimentares, prática de exercícios físicos e intervenção profissional com a finalidade de diminuir o consumo calórico e lipídico. Em relação às medidas farmacológicas, o uso de fármacos para a redução de peso é indicado quando o índice de massa corpórea (IMC) é maior que 30 kg/m^2 ou quando o indivíduo com IMC maior que 25 kg/m^2 , que apresente uma doença associada ao peso excessivo não obtenha resultados satisfatórios apenas com os exercícios físicos, dietas e mudanças comportamentais (COSTA; DUARTE, 2017; SANTOS; BELO, 2017).

Diante disso, é necessário o estudo dos fármacos utilizados para o tratamento da obesidade, na tentativa de esclarecer os efeitos farmacológicos, riscos, indicações e contraindicações ligadas a esses fármacos, a fim de se promover o conhecimento de evidências científicas frente à farmacoterapia da obesidade. Por tanto, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão integrativa sobre os fármacos utilizados no tratamento da obesidade, analisar os riscos e benefícios da farmacoterapia do paciente obeso.

METODOLOGIA

A revisão integrativa é uma abordagem metodológica que tem como objetivo reunir e sintetizar achados de pesquisas sobre um tema em questão, de forma abrangente e ordenada, colaborando para o aprofundamento do assunto específico (FERENHOF;



FERNANDES, 2016). Este tipo de pesquisa, além de reunir artigos, avalia e contribui para o esclarecimento de lacunas sobre o tema investigado (IKEDA et al., 2019). Para tanto, foram seguidas as etapas de uma revisão do tipo integrativa: 1ª) Elaboração da pergunta norteadora; 2ª) Busca ou amostragem na literatura; 3ª) Coleta de dados; 4ª) Análise crítica dos estudos incluídos; 5ª) Discussão dos resultados e 6ª) Apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para a realização dessa pesquisa foram estabelecidas as seguintes questões: 1) Quais os fármacos utilizados no tratamento da obesidade? e 2) Quais os efeitos, riscos e contraindicações dos fármacos antiobesidade?

A seleção dos artigos foi realizada durante os meses dezembro de 2018 a março de 2019, nas bases de dados: *Scielo*, Biblioteca Virtual em Saúde, *LILACS* e Periódico CAPES. Para tanto, utilizou-se os seguintes descritores e seus cruzamentos: *fármacos antiobesidade, anorexígenos, inibidores do apetite, perda de peso, mecanismo de ação, anfetamínico, efeitos adversos*, assim como, suas respectivas traduções para o inglês e espanhol.

Os critérios de inclusão consistiram de artigos publicados nos últimos 10 anos (2009-2019), priorizando os últimos 5 anos, em periódicos de reconhecido rigor científico. Contudo, 132 artigos foram encontrados, dos quais 82 foram utilizados na elaboração do presente trabalho.

DESENVOLVIMENTO

Para o tratamento farmacológico da obesidade, é necessária uma análise completa do paciente, com estudos detalhados sobre histórico alimentar e mórbido, análises laboratoriais com indicadores hematológicos, bioquímicos, hormonais, além de estudos cardiológicos, psicológicos e metabólicos, viabilizando uma avaliação criteriosa e individual. A finalidade da farmacoterapia é melhorar a qualidade de vida, prevenir e minimizar complicações que o peso em excesso causa à saúde, não sendo indicado o uso de fármacos de forma isolada. Essa farmacoterapia é utilizada quando o paciente é obeso, ou para pacientes que estão em sobrepeso e apresentam comorbidades em função do



excesso de peso, como: hipertensão, diabetes tipo II ou dislipidemias, que não obtiveram resultados com dieta e prática de exercícios físicos (TAMARGO, 2016).

De acordo com Oliveira e colaboradores (2009), as principais classes farmacológicas utilizadas no tratamento do indivíduo com obesidade ou sobrepeso são: fármacos catecolaminérgicos, fármacos serotoninérgicos, fármacos catecolaminérgicos e serotoninérgicos, fármacos termogênicos, fármacos inibidores da absorção de gorduras e fármacos antagonistas seletivo de CB-1.

Fármacos catecolaminérgicos

Os fármacos catecolaminérgicos possuem propriedades simpaticomiméticas e estimulantes, agem em torno das três catecolaminas (norepinefrina, epinefrina e dopamina), inibindo ou estimulando a liberação de um ou mais desses neurotransmissores, reduzindo o apetite e diminuindo a ingestão de alimentos (OLIVEIRA et al., 2009).

Femproporex

O femproporex auxilia no tratamento da obesidade moderada a grave, seus efeitos se parecem com a dextroanfetamina pelo fato do femproporex ter sido sintetizado a partir de modificações químicas envolvidas na dextroanfetamina, a fim de chegar ao efeito anorexígeno e não estimulante, crendo no início que o fármaco estaria livre dos efeitos estimulantes que as anfetaminas causam (COSTA; DUARTE, 2017).

Classificado como agente dopaminérgico de ação indireta, o femproporex age estimulando ou inibindo a recaptção neuronal de norepinefrina e dopamina na fenda sináptica. É identificado como um anorexígeno de estimulação central atuando nas também nas vesículas pré-sinápticas, aumentando a liberação de neurotransmissores com inibição da recaptção de dopamina no centro da alimentação, no hipotálamo lateral



(BRASIL, 2011). Com uma concentração dopaminérgica maior na fenda sináptica, a dopamina interage com receptores D1 e D2 e inicia uma série de eventos modificando a atividade neural (TEODORAK et al., 2015). A ação anorexígena ocorre no centro de controle hipotalâmico, causando aumento na liberação de catecolaminas nos terminais neurais e/ou inibição na recaptação. Como resultado, seu efeito psicoestimulante suprime o apetite reduzindo de forma voluntária a ingestão de alimentos e reduzindo a atividade do trato gastrointestinal (MARCON et al., 2016).

Como efeitos centrais causa estimulação locomotora, estado de excitabilidade, euforia, comportamento estereotipado e anorexia. Em doses moderadas, induz a sensação de bem-estar, aumento na concentração, interlocução e aperfeiçoamento psicomotor (KONFLANZ; SILVA; DALLANGNOL, 2014).

Entre os efeitos indesejáveis causados pelo uso do femproporex, há relatos de ansiedade, insônia, alucinações, tremores, confusão mental e agitação, além de sintomas de depressão, náuseas, cefaleia, disforia e fadiga (ESPOSTI, 2017). É contraindicado em pacientes com hipertensão grave e descontrolada, insuficiência cardíaca e histórico de outras doenças cardiovasculares, glaucoma e doenças psiquiátricas (OLIVEIRA et al., 2009).

Anfepramona

Originalmente, a anfepramona (dietilpropiona) foi desenvolvida para o tratamento da narcolepsia e, em contradição, para crianças com quadro de hipercinesia. Contudo, em função do seu efeito colateral supressor do apetite, passou a ser utilizado como fármaco anorexígeno. A anfepramona é um derivado da β -fenetilamina atuando no sistema nervoso central por diversos mecanismos de ação (NACCARATO; LAGO, 2014).

A anfepramona age em diversos receptores como os da epinefrina, serotonina, dopamina e norepinefrina. Esse fármaco atua pelo aumento da liberação das monoaminas, inibição da enzima monoaminoxidase e favorecimento da síntese de neurotransmissores. Adicionalmente, inibe a recaptação de serotonina, em intensidade menor, em função da retirada do neurotransmissor de seu transportador pré-sináptico



(PEREIRA; SOUZA, 2017). Sendo assim, intensifica os efeitos noradrenérgicos em receptores pós-sinápticos nos centros de alimentação e saciedade do hipotálamo e, conseqüentemente, diminui a sensação de fome (NACCARATO; LAGO, 2014). Os efeitos do aumento noradrenérgico da anfepramona não se efetiva de forma seletiva, vindo a resultar em efeitos adrenérgicos a níveis centrais e periféricos (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

Devido seu potencial de abuso, alguns efeitos indesejáveis são evidenciados, tais como: insônia, arritmias cardíacas, náuseas, hipertensão arterial, dor abdominal, xerostomia, euforia, vômitos e diminuição da libido (COSTA; DUARTE, 2017).

O uso da anfepramona também pode causar reações adversas graves, como: hipertensão pulmonar primária, agranulocitose, isquemia cerebral e acidente vascular cerebral. Quadros de psicose e depressivos podem surgir posteriormente após a suspensão do uso do fármaco, em função de desequilíbrios no sistema dopaminérgico (BRASIL, 2011). A ação simpatomimética do fármaco pode causar vasoconstrição coronariana, espasmos vasculares e induzir infarto isquêmico (NACCARATO; LAGO, 2014).

Mazindol

O mazindol é um derivado tricíclico anfetamínico utilizado no tratamento da obesidade, e seu consumo já atingiu níveis altos em vários países (KOEDA, 2017). Sua ação anorexígena ocorre por ação catecolaminérgica, sendo eficaz para a perda de peso. É amplamente utilizado em quadro de obesidade em associação com dietas hipocalóricas. Esse fármaco bloqueia a recaptção de serotonina e norepinefrina, além de inibir a dopamina. Essa ação acarreta o bloqueio da produção da secreção gástrica, favorecendo a diminuição do apetite. Supõe-se que a ação hipotalâmica do mazindol provoque a anulação da vontade de ingerir alimentos, diminuindo a absorção de glicose e intensificando a atividade locomotora (GONÇALVES et al., 2014; COSTA; DUARTE, 2017).

Estudos evidenciam a ação do mazindol sobre os neurotransmissores noradrenérgicos e dopaminérgicos, inibindo a recaptção e reduzindo a produção de insulina e do hormônio do crescimento. Adicionalmente, aumenta os níveis de



tetraiodotironina, mas sem alteração do hormônio folículo-estimulante, angiotensina II, testosterona, taxa metabólica basal, renina e hormônio luteinizante (OLIVEIRA et al., 2009).

Entre os efeitos indesejáveis mais comuns causados pelo uso do mazindol, estão: constipação, xerostomia, irritabilidade, insônia, vertigem, sudorese, náusea, cefaleia e fraqueza. Pode causar distúrbios psíquicos, irritabilidade, efeitos cardiovasculares, impotência sexual e disúria, em função da ação simpatomimética indireta. O mazindol é contraindicado em pacientes com histórico de uso abusivo de medicamentos, doenças cardiovasculares, glaucoma, hipersensibilidade ao fármaco e pacientes com histórico de euforia. Há risco de crises hipertensivas em pacientes que utilizaram inibidores da MAO por 14 dias antes do início do tratamento com o mazindol, não sendo recomendada a utilização concomitante desses fármacos. Os riscos relacionados ao uso do mazindol superam os benefícios, tornando-se uma terapia inviável em longo prazo e não atendendo aos requisitos mínimos de eficácia e segurança (BRASIL, 2011).

Fármacos serotoninérgicos

De acordo com várias análises farmacológicas que permitem o controle do peso corporal, a serotonina é conhecida pela ação moduladora da ingestão de alimentos. Neste sentido, a atividade em receptores serotoninérgicos se faz pontual na ação anorexígena e de saciedade. O uso de fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina que tem sua atividade efetuada através do transportador de serotoninérgico evidencia o desempenho no controle do peso corporal e também na regulação do metabolismo da glicose (GARCIA-CÁRCELES et al., 2017; VERSTEEG et al., 2017).

Fluoxetina

A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina nos terminais pré-sinápticos, indicada na terapia da depressão, transtorno obsessivo-compulsivo e bulimia nervosa, porém, seu uso no tratamento da obesidade se efetiva de forma *off label* (termo relacionado à utilização de um determinado medicamento com a finalidade diferente da



qual é indicada), a partir de estudos clínicos nos quais pacientes reduziram o peso durante a utilização do fármaco (TANEMURA et al., 2019).

A ação da fluoxetina se dá pela inibição potente e seletiva da recaptação de serotonina, potencializando a neurotransmissão serotoninérgica. Seu metabólito é caracterizado como farmacologicamente ativo e com ação prolongada (LOPES, 2015). Estudo de Silva e colaboradores (2019b) em ratos, sugeriram que a administração de fluoxetina demonstrou eficácia causando hipofagia, indução da saciedade por mais tempo e conseqüentemente redução na ingestão de alimentos.

Na literatura são relatados como efeitos indesejáveis em relação ao uso da fluoxetina algumas reações como convulsões, risco aumentado de quedas, sangramento gastrointestinal e distúrbios em relação ao controle da diabetes (DENNIS et al., 2019). Distúrbios do sono, redução da libido, amnésia, xerostomia, sudorese, cefaleia, dificuldade na coordenação motora e tremores também são relatados (LOPES, 2015).

A fluoxetina é contraindicada na gravidez, lactação e hipersensibilidade ao fármaco. Devem ser monitorados durante o tratamento os pacientes com risco de suicídio, pelo risco de exacerbação dos sintomas. Indivíduos diabéticos devem utilizar a fluoxetina com cautela, pois o fármaco pode alterar o controle glicêmico. Associação com inibidores da MAO pode causar síndrome neuroléptica maligna (RODRIGUEZ; FAJARDO, 2018).

Sertralina

A sertralina é um fármaco pertencente também ao grupo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, indicada no tratamento da depressão por seus efeitos antidepressivo e ansiolítico (SANTOS; SILVA; MODESTO, 2019). Possui mecanismo de ação semelhante à fluoxetina, agindo na inibição da recaptação de serotonina, aumentando a concentração do neurotransmissor na fenda sináptica para então atuar em receptores pós-sinápticos (COUTO; CHRISTOFF, 2017).

Seu uso, assim como a fluoxetina, não é indicado para o tratamento da obesidade, sendo utilizado como *off label*. A eficácia da sertralina não é mantida em longo prazo no



emagrecimento, sendo restrita ao tratamento da depressão e em casos de bulimia nervosa (OLIVEIRA et al., 2009).

Possui menos efeitos cardiovasculares e sedativos, quando comparados com outros inibidores da recaptção de serotonina, em decorrência da sua baixa afinidade por receptores histaminérgicos, colinérgicos e noradrenérgicos (MANDRIOLI; MERCOLINI; RAGGI, 2013).

Entre os efeitos indesejáveis estão: sudorese, inquietação, ansiedade, náuseas, dor epigástrica, vômito, diarreia, diminuição do apetite e da libido, insônia, tonturas e tremores (VON WERNE BAES; JURUENA, 2017). As células gastrointestinais utilizam mais serotonina que outros órgãos, acarretando maiores adversidades nessa região (LOPES, 2015).

As contraindicações são semelhantes às da fluoxetina, sendo a sertralina contraindicada na gravidez, lactação e hipersensibilidade ao fármaco. É necessário o monitoramento de pacientes com risco de suicídio (RODRIGUEZ; FAJARDO, 2018).

Fármacos catecolaminérgicos e serotoninérgicos

Os fármacos caracterizados como catecolaminérgicos e serotoninérgicos, tem ação tanto na serotonina quanto nas catecolaminas, em especial a norepinefrina. Dentro desse grupo destaca-se a sibutramina (OLIVEIRA et al., 2009).

Sibutramina

Primeiro fármaco desenvolvido para o tratamento da obesidade, a sibutramina inicialmente foi direcionada como antidepressivo, porém, após testes, foi possível comprovar a atividade anorexígena (COSTA; DUARTE, 2017). A sibutramina causa inibição da recaptção da serotonina e norepinefrina nos centros hipotalâmicos, diminuindo a ingestão de alimentos e, em alguns indivíduos, pode aumentar a termogênese (DUTRA; BALDANÇA; FRITZEN, 2013). Alguns estudos consideram que a sibutramina pode melhorar o perfil lipídico dos pacientes. Esse efeito, associado à diminuição do peso, pode ser um grande aliado no combate a comorbidades associadas à obesidade (CAMPOS et al., 2018).



O fármaco bloqueia a ação dos receptores pré-sinápticos de norepinefrina e de serotonina nos centros de alimentação e saciedade hipotalâmicos, o que ocasiona a diminuição da fome em decorrência da potencialização dos efeitos anorexígenos desses neurotransmissores no sistema nervoso central (NACCARATO; LAGO, 2014). Seu efeito farmacológico se dá pela ação dos seus metabólitos amino secundário (M1) e primário (M2) que atuam na recaptação de noradrenalina, serotonina e dopamina. O composto original, a sibutramina, é um inibidor potente da recaptação de serotonina, e o M1 e M2 em ação no tecido cerebral humano, inibem também a recaptação de dopamina, porém, com um efeito 3 vezes menor comparado a recaptação de serotonina ou noradrenalina (DUTRA; SOUZA; PEIXOTO, 2015).

O diferencial na sibutramina ocorre pela ação sacietógena, ocasionando a diminuição da ingestão alimentar, pelo aumento da saciedade, aumento do gasto energético e aumento da termogênese, resultando em perda de peso nos usuários do medicamento, como também na diminuição nas taxas de colesterol total, LDL, triglicerídeos e hemoglobina glicosilada (SILVA; MAGALINI; SANTOS, 2018).

Os efeitos indesejáveis mais comuns são: xerostomia, hipertensão, constipação, taquicardia, fadiga, dor de cabeça, anorexia e insônia (DUTRA; BALDANÇA; FRITZEN, 2013). A sibutramina pode aumentar o risco de complicações cardiovasculares em pacientes que possuem risco ou histórico, como por exemplo infarto no miocárdio (SILVA; MAGALINI; SANTOS, 2018). Sintomas psíquicos são relatados, como: delírios, depressão, atraso psicomotor acentuado, distúrbios do comportamento e paranoia (VARGAS et al., 2018).

O risco cardiovascular se torna um fator preocupante diante da utilização da sibutramina. Um estudo demonstrou que uma dose de 10 a 15 mg/dia do fármaco pode aumentar a pressão arterial em 2 a 4 mmHg, como também o aumento entre 4 a 6 batimentos por minuto, em relação a frequência cardíaca. É recomendado que indivíduos hipertensos tenham cautela ao usar o fármaco, monitorando a pressão arterial a cada duas semanas, durante os primeiros seis meses, quatro semanas nos três meses seguintes e três meses ao final do tratamento. É contraindicada em pacientes que possuem doença



arterial coronariana ou periférica, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial descontrolada. Não é indicada para indivíduos que possuem doenças relacionadas ao sistema nervoso central (LIMA et al., 2018).

Fármacos termogênicos

A termogênese é um mecanismo em que ocorre a conversão de calorias em energia térmica para o equilíbrio do organismo. A obesidade é resultado também de defeitos em relação a termogênese. Por essa razão, algumas substâncias são utilizadas para auxiliar esse processo estimulando a termogênese (STOHS; BADMAEV, 2016).

Efedrina

A efedrina é um composto pertencente ao grupo das fenilpropanolaminas e age estimulando a liberação de norepinefrina. Modificações em sua estrutura causam um aumento na estimulação periférica e diminuem sua ação central em receptores adrenérgicos, acarretando em uma estimulação não seletiva do sistema nervoso simpático, agindo nesses receptores, ocasionando a termogênese (OLIVEIRA et al., 2009).

Substâncias termogênicas como a efedrina apresentam diversos mecanismos de ação que se resumem a um efeito, a liberação de norepinefrina e epinefrina, com ação direta em receptores adrenérgicos. Por meio do efeito indireto, a norepinefrina e a epinefrina agem em receptores beta adrenérgicos 1 e 2 para promover efeitos cardiovasculares e beta 3 para favorecer a termogênese. Sendo assim, a efedrina possui a capacidade de aumentar o gasto energético e promover a perda de peso (STOHS; BADMAEV, 2016).

Alguns possíveis efeitos indesejáveis atribuídos ao uso da efedrina são observados nos sistemas cardiovascular e central, incluindo: cefaleia, insônia, ansiedade, tonturas, tremores, sede, sudorese e xerostomia (OLIVEIRA; MAPURUNGA FILHO; MELO, 2017).

Por ser um composto simpatomimético, pode promover taquicardia e alterações na pressão arterial, exigindo cautela no uso. Em razão disso, a efedrina deve ser evitada e



não é recomendada a pacientes com risco de acidente vascular cerebral, pois seu uso pode acarretar este tipo de enfermidade na forma hemorrágica (OLIVEIRA et al., 2009).

Cafeína

Composto do tipo alcaloide, a cafeína pertence ao grupo das metilxantinas. Seu uso no tratamento da obesidade ocorre por esse composto aumentar a lipólise, porém, alguns estudos evidenciam que o efeito termogênico e lipolítico da cafeína é mais efetivo em indivíduos que não apresentam obesidade (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016). A cafeína influencia na melhora do comportamento cognitivo, melhora do humor, diminuição do cansaço e aumento do estado de alerta (SILVESTRE; GIANONI; PEREIRA, 2018).

Um dos mecanismos de ação da cafeína ocorre pela inibição dos receptores da adenosina A1 e A2, em que a inibição de A1 favorece a ativação da adenilato ciclase, ocasionando o aumento do 3'5'-monofosfato de adenosina cíclico e da atividade da proteína quinase A, resultando na estimulação do sistema nervoso central (STOHS; BADMAEV, 2016). Além desses, ocorre estimulação da liberação de epinefrina, que atua como antagonista dos receptores de adenosina nos adipócitos, aumentando os níveis intracelulares do AMPc, ativando a lipase, favorecendo a lipólise e liberação de ácidos graxos livres na circulação (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

Os principais efeitos indesejáveis relatados são: insônia, agitação, sudorese, náuseas e irritabilidade. Quadros de euforia, ansiedade e desconforto gastrointestinal, depressão e irritação da mucosa gástrica também são descritos na literatura (GOMES et al., 2014; OLIVEIRA; MAPURUNGA FILHO; MELO, 2017). Pacientes com hipertensão arterial devem ter cautela ao usar a cafeína, pelo risco de elevação da pressão, dos batimentos cardíacos e arritmias. Suplementos à base de cafeína não devem ser consumidos por gestantes, crianças e idosos (CASAGRANDA; VICENZI, 2016).



Fármacos inibidores da absorção de gorduras

Orlistate

O orlistate foi criado a partir da lipstatina, uma substância presente em fungos (*Streptomyces toxytricini*). É um análogo da tetra-hidrolipstatina com indicação terapêutica para a obesidade mórbida, sendo o único fármaco da classe aprovado para o emagrecimento (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

Sua ação ocorre especificamente em lipases gástricas e pancreáticas, funcionando como um potente inibidor. As lipases são catalizadoras das remoções hidrolíticas em ácidos graxos dos triglicerídeos, resultando em ácidos graxos livres e monoglicerídeos. O orlistate se liga de forma covalente e irreversível aos sítios ativos das lipases, permitindo que um terço dos triglicerídeos sejam excretados sem sofrer digestão, não sofrendo absorção no intestino delgado com consequente eliminação nas fezes (OLIVEIRA et al., 2009).

O uso do orlistate é relacionado a perda de peso por meio de reduções expressivas na pressão arterial sistólica e diastólica. A utilização do fármaco em combinação com restrições calóricas-gordurosas demonstra perda de peso em indivíduos obesos não diabéticos, reduções insulínêmicas e reduções da glicemia. Sem efeito a nível central, se torna uma escolha considerável em pacientes com distúrbios psíquicos e que fazem uso de medicamentos antidepressivos (SOUZA et al., 2017).

Entre os efeitos indesejáveis destacam-se esteatorreia, aumento de evacuações, flatulência, urgência fecal, dor abdominal e diminuição na absorção de vitaminas, em destaque as lipossolúveis. O orlistate é contraindicado para pacientes que possuem insuficiência hepática, síndrome da má-absorção crônica, colestases e doenças pancreáticas. Pacientes devem ser monitorados, caso estejam fazendo o uso concomitante de ciclosporinas, anticoagulantes orais, levotiroxina, antiepiléticos e amiodarona, em razão do orlistate interferir nos níveis plasmáticos desses fármacos, sendo recomendado um maior espaço de tempo entre as administrações (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).



Antagonistas seletivos de CB-1

O sistema endocanabinoide é um modulador de grande importância na ingestão energética, em decorrência da regulação exercida na ação de mediadores anorexígenos em diversas áreas do hipotálamo. Sua atividade executada no tecido adiposo, controla a lipogênese, sendo importante no controle do peso corporal e regulação das alterações metabólicas, uma vez que, receptores CB-1 são encontrados em tecido adiposo branco e, sob efeito de estimulação, aumentam a expressão da lipase lipoproteica e reduzem a da adiponectina (OLIVEIRA et al., 2009).

Rimonabanto

O rimonabanto representa o protótipo antagonista seletivo CB-1. A ação do rimonabanto ocorre pelo bloqueio, de forma seletiva, dos receptores CB-1 no cérebro e órgãos periféricos como fígado e o tecido adiposo intra-abdominal, reduzindo a hiperativação do sistema endocanabinoide. Dessa forma, o fármaco diminui a ativação aumentada do sistema endocanabinoide endógeno, a nível central e periférico, reduzindo o comportamento alimentar, a regulação da secreção hormonal dos adipócitos, consequentemente aumentando a saciedade e acarretando a perda de peso (NEGREIROS et al., 2011).

Os efeitos causados pelo rimonabanto incluem alterações metabólicas como redução de sintomas da síndrome metabólica, da doença cardiovascular associada a fatores de risco, da glicemia em jejum, da proteína C-reativa e da adiponectina, além de melhora nos níveis de triglicérides e HDL-C. Os efeitos indesejáveis reportados são: irritabilidade, tensão, náuseas, tonturas, nervosismo, agitação, dores de cabeça, insônia, diarreia e pesadelos. São descritos também efeitos gastrintestinais, uma vez que o rimonabanto pode afetar a motilidade intestinal. Possui contraindicação para pacientes com depressão ou em uso de antidepressivos, pelo fato de ocasionar piora no quadro depressivo, risco de suicídio e distúrbios psíquicos. Apesar dos efeitos benéficos na obesidade, tabagismo e síndrome metabólica, a ANVISA interrompeu de forma definitiva a venda e manipulação do rimonabanto no Brasil (VILLA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2015).



CONCLUSÕES

De acordo com os resultados encontrados, os fármacos antiobesidade incluem os que atuam no sistema nervoso, como os catecolaminérgicos: femproporex, anfepramona, mazindol; os serotoninérgicos: fluoxetina e sertralina; a sibutramina que atua tanto por via catecolaminérgica quanto serotoninérgica; e os termogênicos que aumentam o gasto calórico, e incluem a efedrina e cafeína. Além desses fármacos, há os que reduzem a absorção de gorduras como o orlistate. No Brasil, fármacos com ação no sistema endocanabinoide para reduzir a obesidade não são utilizados. Os fármacos antiobesidade fazem parte de uma terapia complexa, sendo que muitas vezes o risco do paciente ao utilizá-los, pode inviabilizar o tratamento pela quantidade considerável de efeitos indesejáveis e contraindicações. Esses fármacos são efetivos em reduzir a obesidade, porém a terapia farmacológica não deve utilizada de forma isolada, sendo necessárias mudanças no estilo de vida como reeducação alimentar e a prática de exercícios físicos.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Norma técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 86p.
- CAMPOS, L. S.; DE OLIVEIRA, L. A.; DA SILVA, P. K. P.; DE PAIVA, A. M. R. Estudo dos efeitos da sibutramina. **Revista Uningá Review**, v. 20, n. 3, p. 50-53, 2014.
- CASAGRANDA, M.; VICENZI, K. Adequação da rotulagem de suplementos de cafeína para atletas em relação à legislação brasileira. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 10, n. 60, p. 666-672, 2016.
- COSTA, A. M. J.; DUARTE, S. F. P. Principais medicamentos utilizados no tratamento da obesidade e vias de ação: uma revisão sistemática. **Id On Line Revista de Psicologia**, v. 11, n. 35, p. 199-209, 2017.



COUTO, C. A.; CHRISTOFF, A. O. Acompanhamento farmacoterapêutico em idosos de um de longa permanência em Curitiba-PR. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 2, n. 8, p. 28-43, 2012.

DENNIS, M. et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. **The Lancet**, v. 393, n. 10168, p. 265-274, 2019.

DUTRA, J. R.; SOUZA, S. M. F.; PEIXOTO, M. C. A influência dos padrões de beleza veiculados pela mídia, como fator decisório na automedicação com moderadores de apetite por mulheres no município de Miracema-RJ. **Revista Transformar**, v. 9, n. 7, p. 194-213, 2015.

DUTRA, R. L.; BALDANÇA, C. S.; FRITZEN, M. Perfil de venda da sibutramina. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v. 2, n. 1, p. 11-18, 2013.

ESPOSTI, H. C. O uso abusivo de anfetaminas por estudantes universitários. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 1, n. 4, p. 5-14, 2017.

FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **Revista ACB**, v. 21, n. 3, p. 550-563, 2016.

GARCÍA-CÁRCELES, J.; DECARA, J. M.; VÁZQUEZ-VILLA, H.; RODRÍGUEZ, R.; CODESIDO, E.; CRUCES, J.; BREA, J.; LOZA, M. I.; ALÉN, F.; BOTTA, J.; MCCORMICK, P. J.; BALLESTEROS, J. A.; BENHAMÚ, B.; DE FONSECA, F. R.; LÓPEZ-RODRÍGUEZ, M. L. A positive allosteric modulator of the serotonin 5-HT_{2C} receptor for obesity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 23, p. 9575-9584, 2017.

GOMES, C. B. V.; BARRETO, A. F. C. S.; DE ALMEIDA, M. M.; MELLO, A. O. T.; IDE, B. N.; DOS SANTOS, C. P. C. Uso de suplementos termogênicos à base de cafeína e fatores associados a qualidade de vida relacionada à saúde em praticantes de atividade física. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 8, n. 49, p. 695-704, 2014.

GONÇALVES, C. L.; SCAINI, G.; REZIN, G. T.; JEREMIAS, I. C.; BEZ, G. D.; DAUFENBACH, J. F.; GOMES, L. M.; FERREIRA, G. K.; ZUGNO, A. I.; STRECK, E. L. Effects of acute administration



of mazindol on brain energy metabolism in adult mice. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 26, n. 3, p. 146-154, 2014.

IKEDA, L. H.; BARBOSA, M. R. C.; DE OLIVEIRA, R. A.; BERNARDO, M. O. Empathy in the everyday of the medicine graduation course from a comprehensive review. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 3, p. 2068-2079, 2019.

KOEDA, M.; IKEDA, Y.; TATENO, A.; SUZUKI, H.; OKUBO, Y. 20 Mazindol effect on cerebral response to nonverbal affective vocalisation in healthy individuals: an fmri study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 88, n. 8, p. A35.2-A36, 2017.

KONFLANZ, K. L.; SILVA, J. M.; DALLAGNOL, B. G. Uso de anfetamínicos e de anorexígenos por estudantes no município de Santo Ângelo-RS. **Saúde (Santa Maria)**, v. 40, n. 2, p. 81-86, 2014.

LIMA, T. A. M.; FRANCO, T. F.; PEREIRA, L. L. V.; DE GODOY, M. F. Análise das prescrições de sibutramina em drogaria. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 15, n. 1, p. 1-5, 2018.

LOPES, D. D. S. O consumo de psicoativos: análise da psicofarmacologia de antidepressivos. **FACIDER Revista Científica**, v. 7, n. 7, p. 1-19, 2015.

MANDRIOLI, R.; MERCOLINI, L.; RAGGI, M. A. Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of sertraline used to treat social anxiety. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 9, n. 11, p. 1495-1505, 2013.

MARCON, C.; DA SILVA, L. A. M.; DE MORAES, C. M. B.; MARTINS, J. S.; CARPES, A. D. Uso de anfetaminas e substâncias relacionadas na sociedade contemporânea. **Revista Eletrônica Disciplinarum Scientia Ciências da Saúde**, v. 13, n. 2, p. 247-263, 2016.

NACCARATO, M. C.; LAGO, E. M. O. Uso dos anorexígenos anfepramona e sibutramina: benefício ou prejuízo à saúde? **Revista Saúde UnG Ser**, v. 8, n. 1-2, p. 66-72, 2014.

NEGREIROS, I. I. F.; OLIVEIRA, D. C.; FIGUEREDO, M. R. O.; FERRAZ, D. L. M.; SOUZA, L. S.; MOREIRA, J.; GAVIOLI, E. C. Perfil dos efeitos adversos e contraindicações dos fármacos moduladores do apetite: uma revisão sistemática. **Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, v. 36, n. 2, p. 137-160, 2011.



OLIVEIRA, A. B.; MAPURUNGA FILHO, J. N.; MELO, M. C. A. Consumo de suplementos termogênicos e seus efeitos adversos por clientes de uma loja de nutrição esportiva de Fortaleza-CE. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 11, n. 62, p. 160-167, 2017.

OLIVEIRA, R. C.; BARÃO, F. M.; FERREIRA, E.; OLIVEIRA, A. F. M. Farmacoterapia no tratamento da obesidade. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 3, n. 17, p. 375-388, 2009.

PEREIRA, A. M.; SOUZA, F. H. V. Avaliação do uso de anfetamínicos entre caminhoneiros de longa distância. **POLÊMICA**, v. 17, n. 4, p. 16-29, 2017.

RADAELLI, M.; PEDROSO, R. C.; MEDEIROS, L. F. Farmacoterapia da obesidade: benefícios e riscos. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 4, n. 1, p. 101-115, 2016.

RENDEIRO, L. C.; FERREIRA, C. R.; SOUZA, A. A. R.; OLIVEIRA, D. A.; DELLA NOCE, R. R. Consumo alimentar e adequação nutricional de adultos com obesidade. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 12, n. 76, p. 996-1008, 2019.

RODRIGUEZ, I. Q.; FAJARDO, Y. V. Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales. **Revista Médica Electrónica**, v. 40, n. 2, p. 420-432, 2018.

SANTOS, C. S. C.; BELO, R. F. C. Prevalência do uso de fármacos para o emagrecimento em universitárias de Sete Lagoas-MG. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 5, n. 1, p. 1-21, 2017.

SANTOS, K. P.; SILVA, G. E.; MODESTO, K. R. Perigo dos medicamentos para emagrecer. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. 1, p. 37-45, 2019.

SILVA, A. C.; MAGALINI, A. P.; SANTOS, D. C. F. Efeitos da sibutramina sobre o sistema reprodutor feminino de ratas Wistar. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 21, n. 1, p. 95-102, 2018.

SILVA, A. I.; BRAZ, G. R. F.; SILVA, S. C. A.; PEDROZA, A. A. S.; DE LIMA-JÚNIOR, N. C.; SILVA, T. L. A.; LAGRANHA, C. J. Body composition, biochemical, behavioral and molecular



alterations in overfed rats after chronic exposure to SSRI. **Behavioural Brain Research**, v. 356, n. 1, p. 62-70, 2019b.

SILVA, F. M. O.; NOVAES, T. G.; RIBEIRO, A. Q.; LONGO, G. Z.; PESSOA, M. C. Fatores ambientais associados à obesidade em população adulta de um município brasileiro de médio porte. **Cadernos de Saúde Pública [online]**, v. 35, n. 5, p. e00119618, 2019a.

SILVESTRE, J. C.; GIANONI, R.; PEREIRA, P. E. Cafeína e desempenho físico: metabolismo e mecanismos de ação. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 17, n. 2, p. 130-137, 2018.

SOUZA, A. F.; VIANA, A. R.; NUNES, L. R. A.; SILVA, N. C. S.; DIAS, S. P. Análise da utilização de medicamentos emagrecedores dispensados em farmácias de manipulação de Ipatinga-MG. **Única Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 3, p. 1-8, 2017.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

STOHS, S. J.; BADMAEV, V. A review of natural stimulant and non-stimulant thermogenic agents. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 5, p. 732-740, 2016.

TAMARGO, J. Tratamiento farmacológico de la obesidad. **Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia**, v. 82, n. especial, p. 215-224, 2016.

TANEMURA, N.; ASAWA, M.; KURODA, M.; SASAKI, T.; IWANE, Y.; URUSHIHARA H. Pediatric off-label use of psychotropic drugs approved for adult use in Japan in the light of approval information regarding pediatric patients in the United States: a study of a pharmacy prescription database. **World Journal of Pediatrics**, v. 15, n. 1, p. 92-99, 2019.

TEODORAK, B. P.; FERREIRA, G. K.; SCAINI, G.; WESSLER, L. B.; HEYLMANN, A. S.; DEROZA, P.; VALVASSORI, S. S.; ZUGNO, A. I.; QUEVEDO, J.; STRECK, E. L. Acute administration of fenproporex increased acetylcholinesterase activity in brain of young rats. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 87, n. 2, p. 1389- 1395, 2015.

VARGAS, M. A.; TEIXEIRA, A. L.; ANASTÁCIO, L. B.; ALVES, G. C. S.; BALDONI, N. R.; CHEQUER, F. M. D. Análise dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno



sibutramina: revisão sistemática. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 3, p. 313-326, 2018.

VERSTEEG, R. I.; KOOPMAN K. E.; BOOIJ J.; ACKERMANS, M. T.; UNMEHOPA, U. A.; FLIERS, E.; FLEUR, S. E. I; SERLIE, M. J. Serotonin transporter binding in the diencephalon is reduced in insulin-resistant obese humans. **Neuroendocrinology**, v. 105, n. 2, p. 141-149, 2017.

VILLA, R.; PERASSOLO, M. S.; SUYENAGA, E. S. Rimonabanto: um fármaco antiobesidade? **Revista Conhecimento Online**, v. 1, n. 9, p. 119-131, 2015.

VON WERNE BAES, C.; JURUENA, M. F. Psicofarmacoterapia para o clínico geral. **Medicina (Ribeirão Preto Online)**, v. 50, n. Supl. 1, p. 22-36, 2017.

Received: 17 August 2020

Accepted: 04 September 2020

Published: 02 January 2021