



PES

4.0

**ATUALIZAÇÃO
EM DROGAS
ANTI OBESIDADE**

módulo 5

- Aula 01** • Introdução ao módulo e retomada de conceitos
- Aula 02** • Por que prescrever as Medicções Anti-Obesidade (MAOs)?
- Aula 03** • Quais as indicações do tratamento medicamentoso da obesidade?
- Aula 04** • Qual a duração ideal do tratamento medicamentoso?
- Aula 05** • Mecanismo de ação das Medicções Anti-obesidade (MAOs)
- Aula 06** • Catecolaminérgicos
- Aula 07** • Sibutramina
- Aula 08** • Serotoninérgicos
- Aula 09** • Lorcaserina
- Aula 10** • Análogos do receptor de GLP-1
- Aula 11** • Orlistate
- Aula 12** • Topiramato
- Aula 13** • Bupropiona
- Aula 14** • Bupropiona + Naltrexona
- Aula 15** • Lisdexanfetamina
- Aula 16** • Inibidores de SGLT-2 (glicosúricos)
- Aula 17** • Metformina
- Aula 18** • Medicções anti-obesidade (MAOs) aprovadas (on-label)
- Aula 19** • Potência comparativa das Medicções Anti-Obesidade (MAOs)
- Aula 20** • A escolha das Medicções Anti-Obesidade (MAOs)
- Aula 21** • Fazendo associações medicamentosas
- Aula 22** • Perspectivas de novas Medicções
- Aula 23** • Conclusão

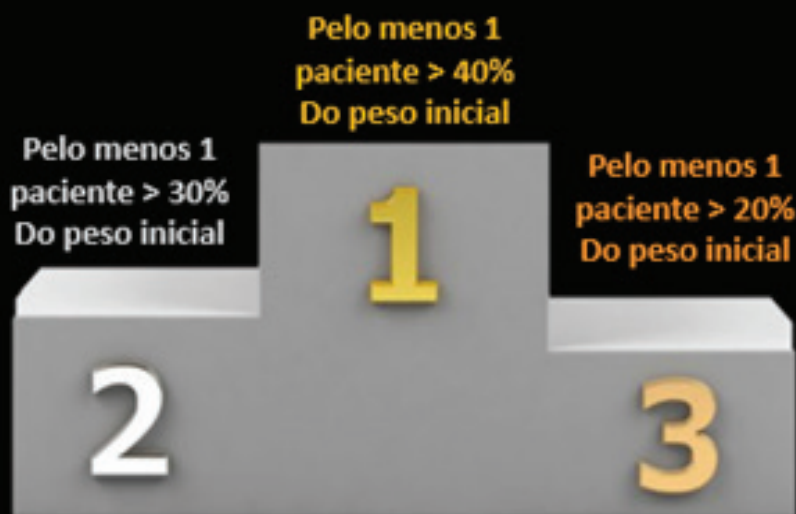
Recapitulando um pouco...

Ser um PES (Profissional Emagrecedor de Sucesso) é:

- PRESCREVER medicamentos à luz das evidências científicas com potência máxima
- AGIR na mudança de comportamento do paciente
- PROVOCAR no paciente adesão ao tratamento proposto
- MANTER os pacientes motivados e constantes na mudança de hábitos
- GERAR a perda de peso máxima e sustentada
- SAIR de REFÉM -> AGENTE DO RESULTADO

Como saber que me tornei um PES na prática?

- Ter pelo menos 50 pacientes ou mais que alcançaram a perda de >10% do peso inicial.



Planilha Emagrecidos com Sucesso - Excel

Arquivo Página Inicial Inserir Layout da Página Fórmulas Dados Revisão Exibir Ajuda Diga-me o que você deseja fazer

Calibre 11 A A+ A- Quebrar Texto Automaticamente Geral Formatação Condicional Formatar como Tabela Estilos de Célula Inserir Excluir Classificar e Filtrar Edição

Fonte Alinhamento Número

Área de Transferência

A3 Sheyla Sergina

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
1	Emagrecidos com Sucesso																			
2	Ana	88,5	79,4	9,1	10,28															
3	Sher	79	68,1	10,9	13,79%															
4	Mar	101,5	93,5	10	10															
5	Mar	68,2	61,1	7,1	10,41															
6	Mar	89,7	77	12,7	14,15															
7	Mar	123,1	101,1	22	17,89															
8	Fern	78,8	55,4	23,4	30%															
9	Julia	77,6	58,7	18,9	24,15															
10	Mici	82,4	74,2	8,2	10															
11	Sara	71,5	63,9	7,6	10,62															
12	Moi	64,4	54,8	9,6	14,9															
13	Ana	79,6	68,4	11,2	14,07															
14	Ana	93,7	80,2	13,5	14,4															
15	Ana	77	62,8	14,2	18,44															
16	And	90	80,1	9,9	11															
17	Ann	103	91,2	11,8	11,45															
18	Apo	69,2	60	9,2	13,29															
19	Arth	77,7	70	7,7	10															
20	Bart	65	58,3	6,7	10,3															
21	Este	94,5	82	12,5	13,22															
22	Gion	75,8	65,3	10,5	13,85															

Planilha1 Planilha2

Pronto

A combinação ideal



Prescrição individualizada
(medicamentosa)

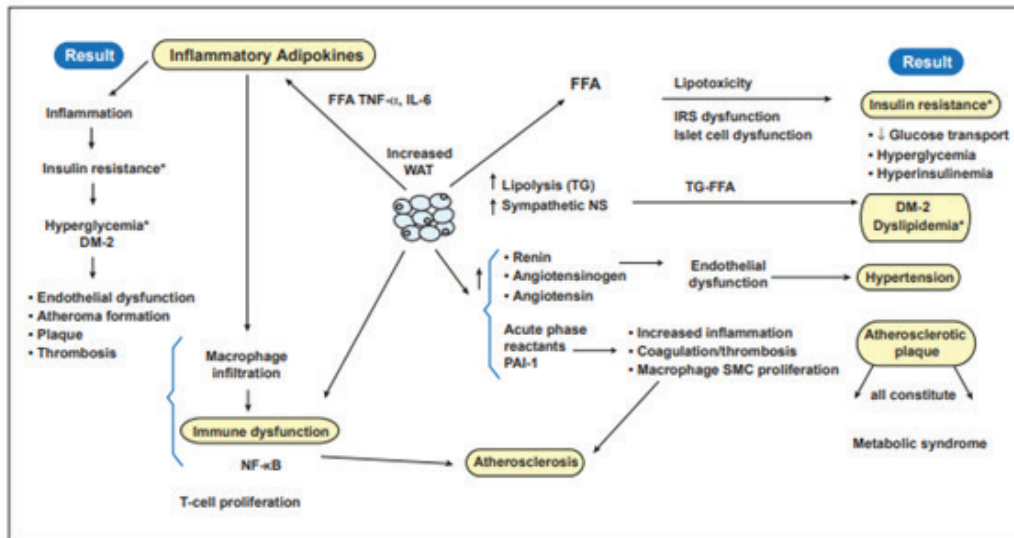


Abordagem da mudança comportamental

Coaching
Entrevista motivacional
Terapia Cognitivo-Comportamental
Medicina do Estilo de Vida

Por que prescrever as Medicações Anti-Obesidade (MAOs)?

Obesidade é doença crônica



Redinger RN. The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations. Gastroenterology & Hepatology, 2007

Causa ou piora mais de 230 outras doenças!

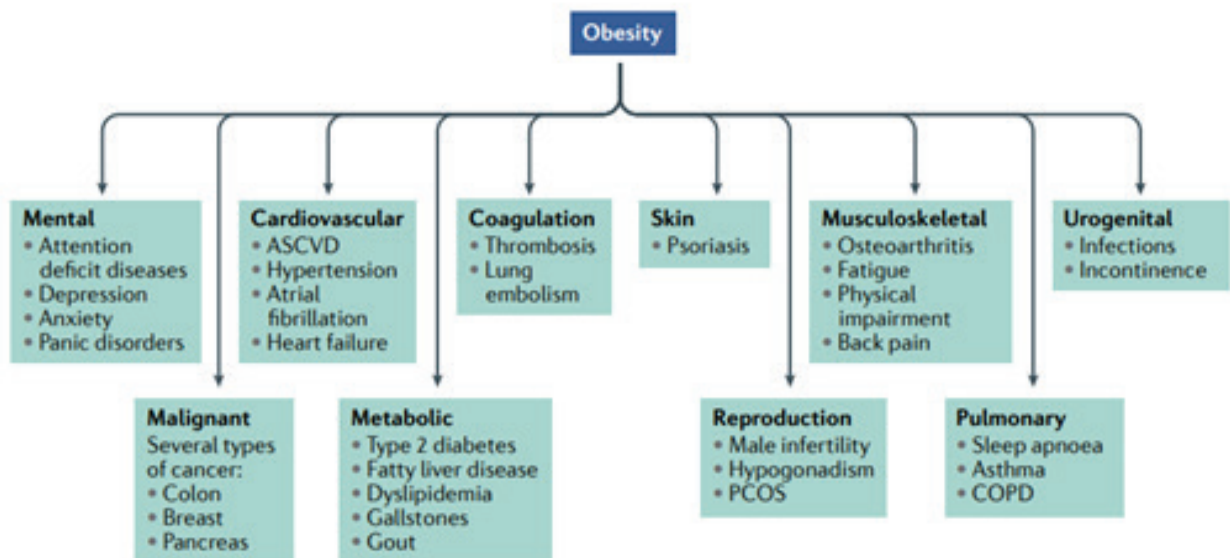
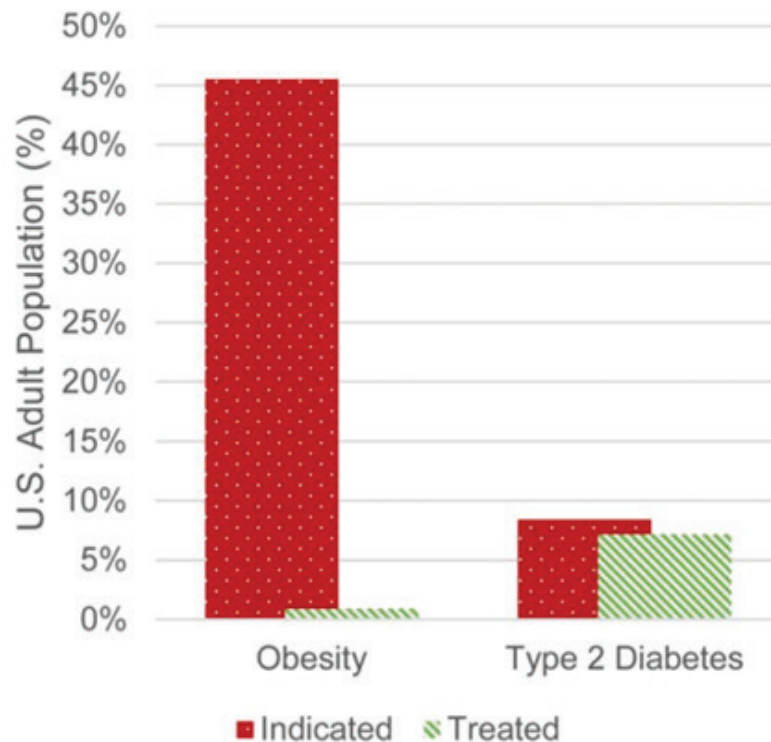


Fig. 1 | **Obesity-associated metabolic disturbances.** Most prominent metabolic and psychological comorbidities associated with morbid obesity. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PCOS, polycystic ovary syndrome.

Müller et al. Nature Reviews, 2021

“Subtratamos” a obesidade...

15 x maior a chance de ser prescrita medicação para Diabetes do que para Obesidade



Thomas et al. Obesity 2016

“

Pedir ao obeso para evitar alimentos calóricos e se exercitar é o mesmo que pedir para alguém sangrando profusamente evitar materiais pontiagudos.

Thomas Wadden

”






Por que as MAOs ainda são estigmatizadas?

- A obesidade não é compreendida por muitos como doença e sim como “escolha de vida”
- É uma condição comum, frequentemente tratada na unidade básica de saúde – falta de treinamento?
- Uso da medicação por pessoas sem indicação – visão puramente estética
- Histórico de retirada de medicamentos por efeitos colaterais graves

Halpern B, Halpern A. Why are anti-obesity drugs stigmatized? Expert Opin Drug Saf. 2015 Feb; 14(2):185-9

Quais as indicações do tratamento medicamentoso da obesidade?

Tratamento da Obesidade

*Ausência de eficácia com tratamento convencional (dieta hipocalórica + atividade física).					
	IMC 25–26.9 kg/m ²	IMC 25–29.9 kg/m ²	IMC 30–34.9 kg/m ²	IMC 35–39.9 kg/m ²	IMC ≥40 kg/m ²
<u>Dieta, atividade e estilo de vida</u> 	+	+	+	+	+
<u>Farmacoterapia</u> 		Com <u>comorbidade</u>	+	+	+
<u>Cirurgia</u> 				Com <u>comorbidade</u>	+

BMI, body mass index.

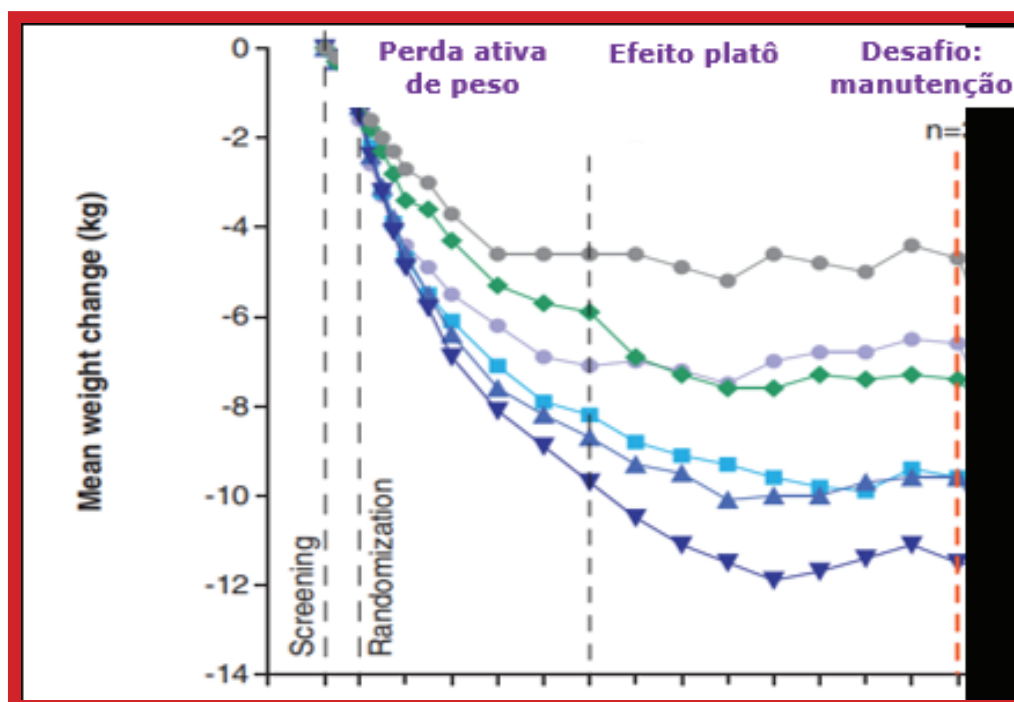
Volkan et al. Obes Facts 2015;8:402–24.

Não esquecer de:

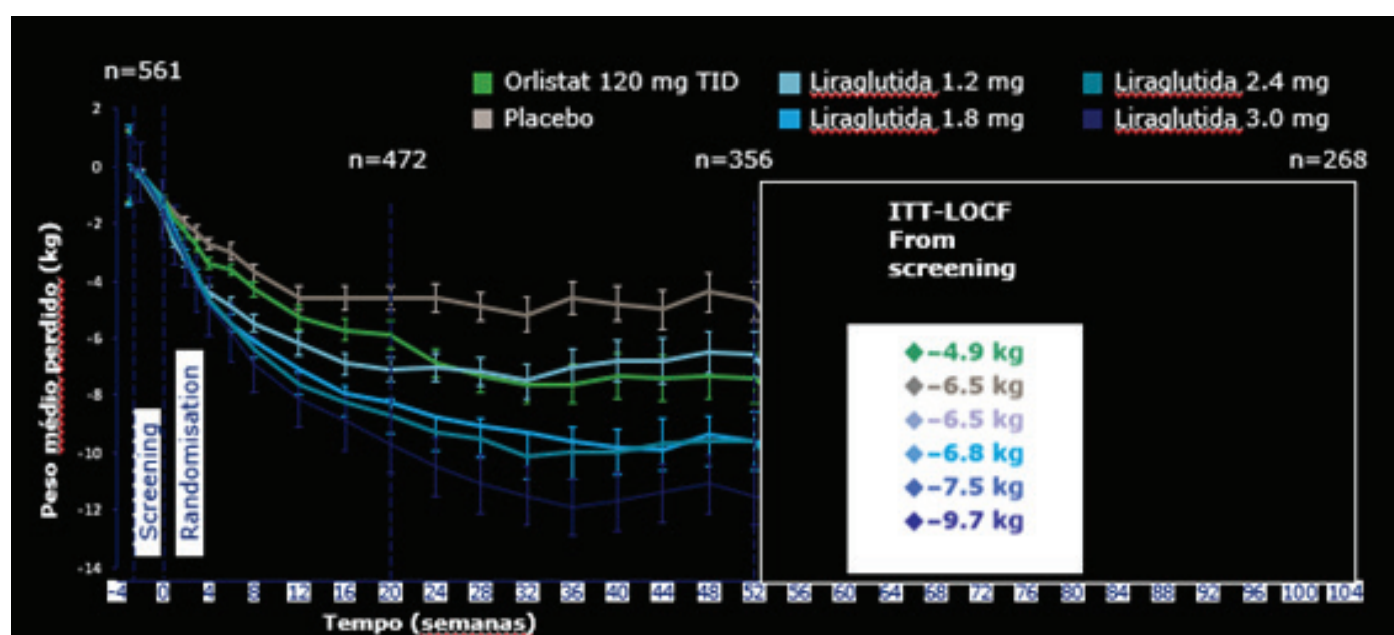
- Pacientes com IMC normal + obesidade visceral (CA > 80 cm em mulheres ou > 90 cm em homens), na presença de comorbidades
- Além de falha em perder peso com o tratamento não farmacológico. A história prévia de falência com tentativa com dieta com restrição calórica é suficiente.

Diretriz Brasileira de Obesidade, 2016

Fases do tratamento da obesidade

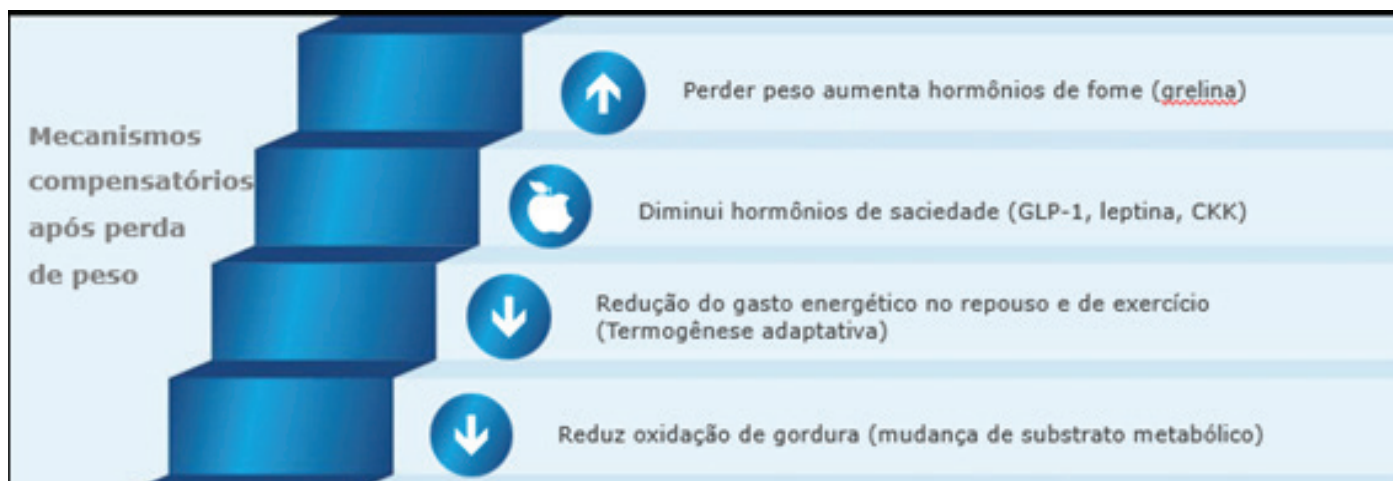


Fase ativa – maior perda com MAOs



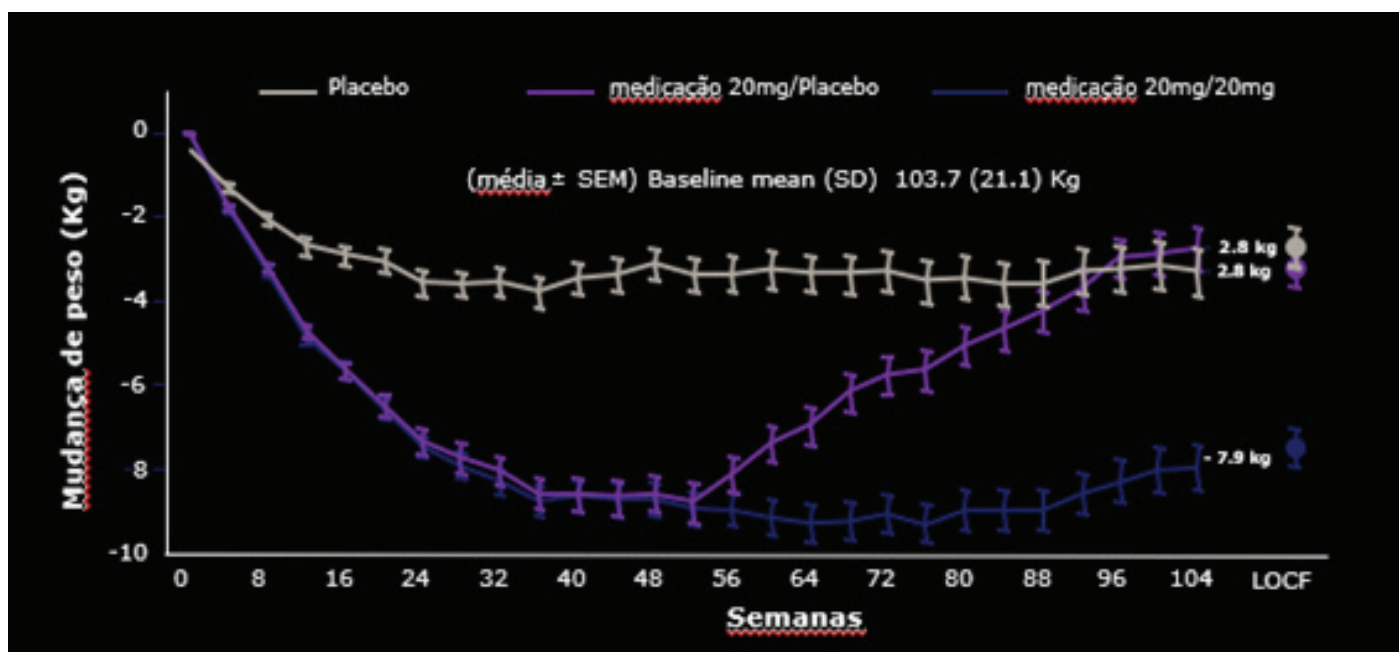
Adapted from Astrup et al. Int J Obes (Lond) 2012;36:843–54

Recuperação do peso perdido



1. Leibel et al. N Engl J Med. 1995;332(10):621-8;
2. Doucet et al. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24(7):906-14;
3. Blomain et al. ISRN Obes. 2013.
4. Thomas et al. Am J Prev Med 2014; TMB- taxa metabólica basal; CKK- colecistoquinina

Fase de manutenção - melhor resultado com MAOs



LOCF, Last observation carried forward; Rim, rimonabant; SEM, standard error of mean; SD, standard deviation.
Pi-Sunyer et al. Circulation 2005;111(13):1727

Qual a duração ideal do tratamento medicamentoso?

Duração do tratamento medicamentoso: INDIVIDUALIZADA!!!

Observações importantes:

- Obesidade é uma doença crônica e recidivante
- Tratamentos medicamentosos longos estão associados a taxas melhores de perda e manutenção do peso
- As MAOs, em sua maioria, são seguras para uso a longo prazo

Diretriz Brasileira de Obesidade, 2016

- 12 semanas é o tempo MÍNIMO de tratamento para se ter resultados significativos na perda de peso!!!
- Não há limite máximo para a duração do tratamento medicamentoso da obesidade

Shi et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet, Dec 2021

Critérios de sucesso do uso das MAOs

- Pelo menos 5% a 10% de perda do peso inicial durante 3 meses de uso
- Se o medicamento foi usado por pelo menos 3 meses e não gerou a perda de pelo menos 5% do peso inicial, seu uso deve ser suspenso!

Diretriz Brasileira de Obesidade, 2016

Mecanismo de ação das Medicações Anti-obesidade (MAOs)

MAOs - Mecanismo de Ação

- Catecolaminérgicos ou simpaticomiméticos
- Serotoninérgicos
- Agonista serotoninérgico seletivo 5HT-2c
- Agonistas do receptor de GLP-1
- Inibidores da lipase pancreática
- Anticonvulsivante + ou - Simpaticomimético
- Dopaminérgico/noradrenérgico + ou - antagonista do receptor de opioide
- Outros medicamentos

Müller et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nature Reviews, Nov 2021

- Catecolaminérgicos ou simpaticomiméticos
 - Anfepramona / dietilpropiona (1959 – atual na Europa)
 - Femproporex
 - Mazindol
 - Fentermina (1959 – atual nos EUA)
 - Sibutramina 10 e 15 mg (1997 – atual no Brasil. Suspensa em 2010 nos EUA e Europa)
- Serotoninérgicos
 - Fluoxetina e Sertralina
- Agonista serotoninérgico seletivo 5HT-2c
 - Lorcaserina 10 mg (Desde 2016. Suspensa em 2020 no Brasil e EUA)

Müller et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nature Reviews, Nov 2021

- Agonistas do receptor de GLP-1
 - Liraglutida 3,0 mg (2014 – atual no Brasil, EUA e Europa)
 - Semaglutida 2,4 mg (2021 – atual nos EUA)
- Inibidores da lipase pancreática
 - Orlistat 120 mg (1999 – atual no Brasil, EUA e Europa)
- Anticonvulsivante + ou - Simpaticomimético
 - Fentermina 15 mg + Topiramato 92 mg (2012 – atual nos EUA)
- Dopaminérgico/noradrenérgico + ou - antagonista do receptor de opioide
 - Bupropiona SR 360 mg + Naltrexona SR 32 mg (2014 – atual nos EUA e Europa)

Müller et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nature Reviews, Nov 2021

Outros Medicamentos

- Lisdexanfetamina (Venvanse®)
- Inibidores do SGLT2
 - Dapagliflozina 10 mg
 - Empagliflozina 10 mg ou 25 mg
 - Canagliflozina 100 mg ou 300 mg
- Sensibilizadores de insulina
 - Metformina

Müller et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nature Reviews, Nov 2021

Mecanismo de ação das MAOs

- Redução da ingesta energética
 - Catecolaminérgicos
 - Serotoninérgicos
 - Agonistas do receptor de GLP-1
 - Agonista do receptor de opioide + dopa/noradrenérgico
 - Anticonvulsivantes

- Aumento do gasto energético
 - Catecolaminérgicos
- Aumento da excreção de calorias
 - Inibidores da lipase pancreática
 - Inibidores de SGLT2

Müller et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nature Reviews, Nov 2021

Catecolaminérgicos

- Estimula a liberação e/ou bloqueia a recaptação de noradrenalina e dopamina
- SNC: aumenta a liberação de noradrenalina na fenda sináptica dos neurônios hipotalâmicos, estimulando receptores e inibindo a fome
- Ação termogênica e anorexigênica
- Efeitos colaterais:
 - Agitação, insônia , boca seca, cefaleia, palpitação, constipação;
 - Aumento leve de PA e FC;
 - Raros casos de depressão ou psicoses e hipertensão pulmonar.
- Contra-indicado:
 - Dependência química e transtornos psiquiátricos;
 - HAS não controlada, antecedente de DCV;
 - Não existem estudos com gestantes e lactantes.

Anfepramona ou Dietilpropiona

Prescrição:

Para manipular:

1. Anfepramona 25 mg - 90 cáps

Tomar 01 cáps via oral antes das principais refeições (3 x dia)

ou

1. Anfepramona 75 mg SR -

Tomar 01 cáps via oral 1 x dia pela manhã

Atenção: Receita azul B2 + termo de prescrição específico



TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PRESCRITOR PARA USO DE MEDICAMENTO CONTENDO AS SUBSTÂNCIAS ANFEPRAMONA, FEMPROPOREX, MAZINDOL

Eu, Dr.(a) _____, registrado no Conselho Regional de Medicina do Estado sob o número _____, sou o responsável pelo tratamento e acompanhamento do(a) paciente _____, do sexo _____, com idade de _____ anos completos, com diagnóstico de _____, para quem estou indicando o medicamento à base de _____.

Informei ao paciente que:

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA
SP 01.000.000 B2
--SERIE B--
PACIENTE: _____
MEDICAMENTO: _____

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA
SP 01.000.000 B2
--SERIE B--
Paciente: _____
DORNOX: _____
Assinatura do Médico: _____

IDENTIFICAÇÃO DO COMPROVANTE
Nome: _____
Endereço: _____
Telefone: _____
Identidade N°: _____
Órgão Emissor: _____

CARIMBO DO PRESCRITOR
Nome do prescritor: _____
Cargo: _____

Eu, _____, Carteira de Identidade N°: _____, Órgão Expedidor _____, residente na rua _____, Cidade _____, Estado _____, telefone _____, recebi pessoalmente as informações sobre o tratamento que vou fazer. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém.

Assinatura: _____
Data: ____/____/____

(3 vias) 1ª paciente (branca) - 2ª médico (amarela) - 3ª farmácia (azul)

Femproporex (Desobesi®)

Prescrição:

Para manipular:

1. Femproporex 25 mg - 30 cáps

Tomar 01 cáps via oral 1 x ou 2 x dia (às 10h00 e às 16h00)

Atenção: Receita azul B2 + termo de prescrição específico



Mazindol

Prescrição:

Para manipular:

1. Mazindol 1 mg ou 3 mg -

Tomar 01 cáps via oral 1 x dia (pela manhã)

Atenção: Receita azul B2 + termo de prescrição específico



História dos catecolaminérgicos no Brasil

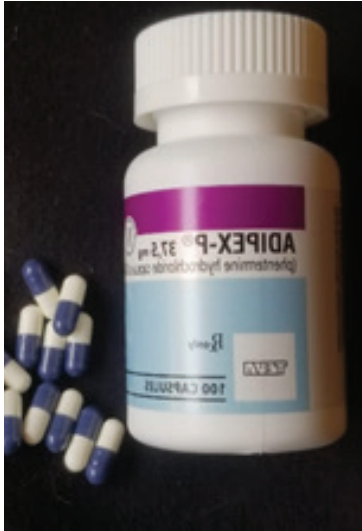
- Proibidos em 2011 pela ANVISA e liberados em 2017 (projeto de lei 13.454/2017)
- Em 14/10/2021 o STF declarou inconstitucionalidade da lei 13.454/2017, declarando que somente a ANVISA, por ser o órgão técnico oficial, tem o poder de definir a autorização ou não de medicamentos no Brasil
- A ANVISA manteve a posição do STF, alegando não haver até o momento novos dados ou estudos que indiquem uma situação favorável ao uso desses produtos. **Portanto, esses medicamentos permanecem, até o momento, PROIBIDOS.**

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/decisao-do-stf-sobre-a-constitucionalidade-da-lei-no-lei-13-454-2017-sobre-anorexigeno>

Catecolaminérgicos nos EUA

- Catecolaminérgicos (EUA)

- Fentermina (Adipex®): Doses disponíveis de 15 mg e 37,5 mg 1xdia pela manhã
- Fentermina + Topiramato (Qsymia® ou Qnexa®)



Apresentações disponíveis: 15 MG e 37,5 MG 1XDIA Apresentações disponíveis: 3,75/23mg; 7,5/46 mg e 15/92 mg

Sibutramina

- A sibutramina bloqueia a recaptação de noradrenalina (NE) e de serotonina (SE)
- Inibe o apetite e reduz o comer emocional
- Leve incremento na taxa metabólica basal (aumento da FC e da PA)
- Age 24 hs, com pico de ação 4 hs após a tomada

Mecanismo de ação

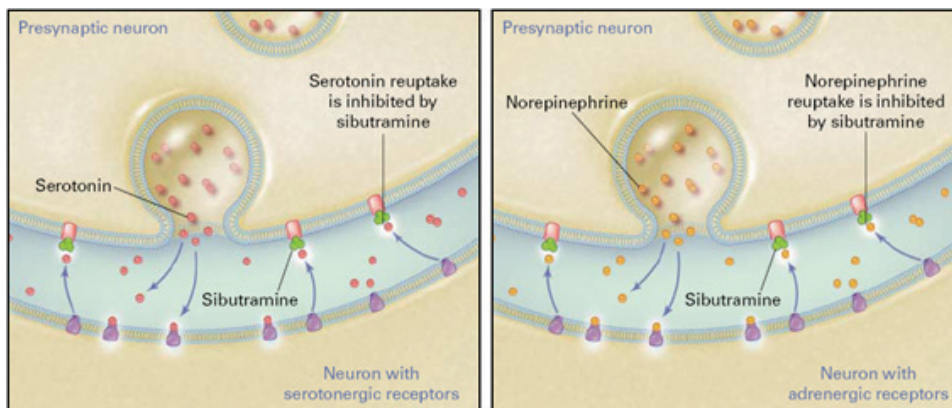


Figure 1. Mechanisms of Action of Sibutramine. Sibutramine and its active metabolites inhibit the reuptake of serotonin and norepinephrine, thereby prolonging the actions of these neurotransmitters at their postsynaptic receptors.

N Engl J Med, Vol. 346, No. 8

Efeitos colaterais:

- Cefaléia, boca seca, constipação, insônia, tontura, sudorese
- Náuseas, ansiedade e irritabilidade são menos frequentes
- Aumento da PAD em 1 a 3 mmHg e da FC de 4 a 5 bpm



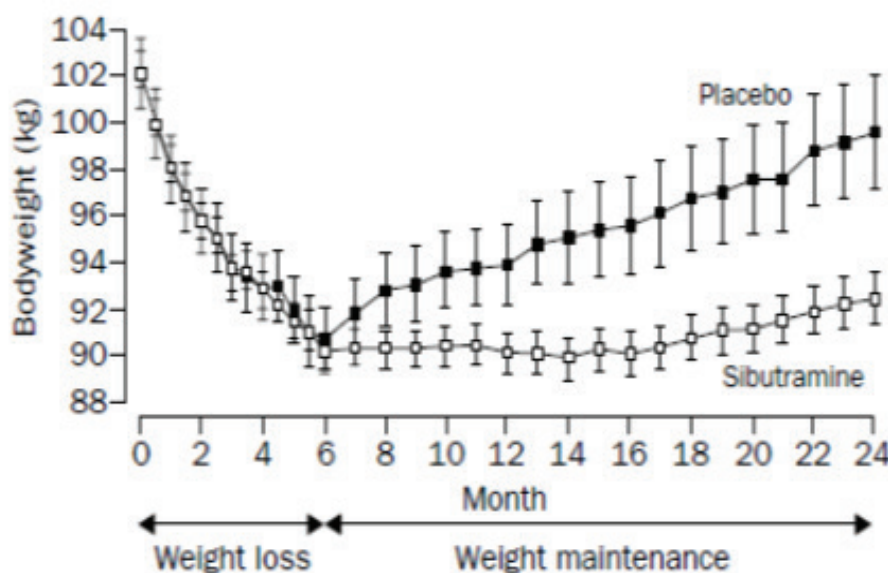
Contraindicações:

- Antecedentes de Angina, IAM ou AVC prévio
- HAS mal controlada
- DM-2 + 1 ou mais fator de risco
- Pacientes em tratamento psiquiátrico (dependendo do tratamento e da medicação)
- Gestantes e lactantes
- Não tem potencial aditivo



Estudo STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance)

- Principal estudo fase 3 para avaliar eficácia na manutenção da perda de peso

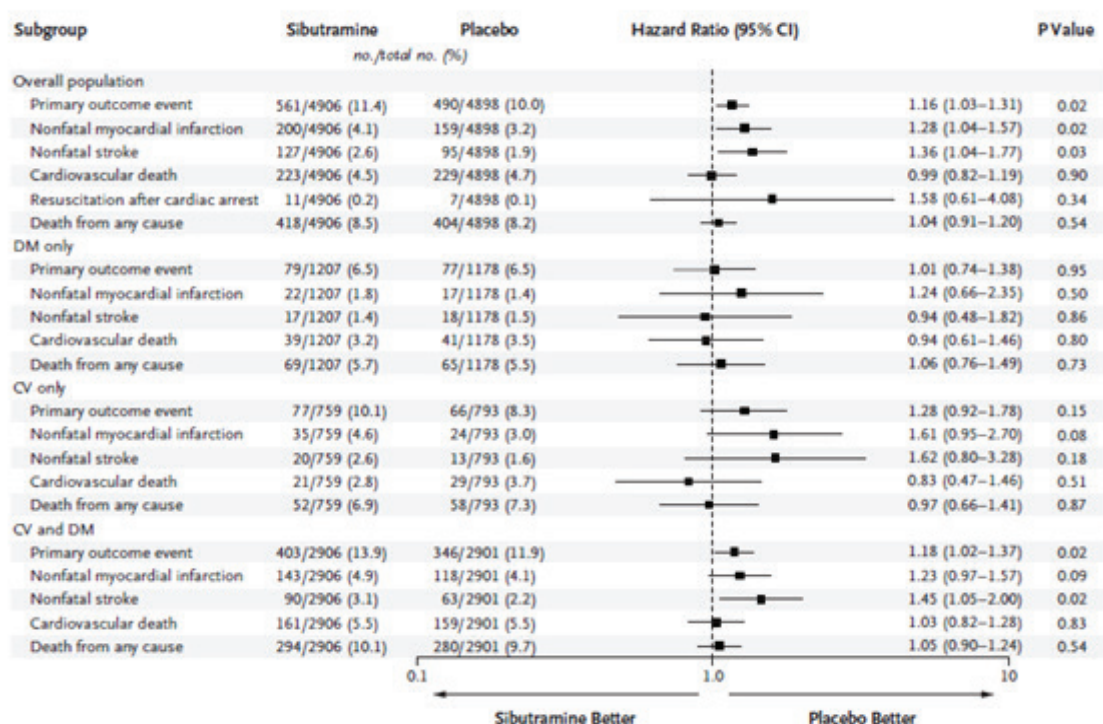




Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects

W. Philip T. James, M.D., D.Sc., Ian D. Caterson, M.D., Ph.D., Walimir Coutinho, M.D., D.Sc., Nick Finer, M.B., B.S., Luc F. Van Gaal, M.D., Ph.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Christian Torp-Pedersen, M.D., Ph.D., Arya M. Sharma, M.D., Ph.D., Gillian M. Shepherd, B.Sc., Richard A. Rode, Ph.D., and Cheryl L. Renz, M.D., for the SCOUT Investigators*

Resultado final: Aumento de eventos cardiovasculares numa população de alto risco CV



Repercussões do Estudo SCOUT

- Janeiro de 2010: suspensão da comercialização na Europa
- Outubro de 2010: FDA proibiu a venda nos EUA
- Outubro de 2011: ANVISA - Notificação de Receita B2 e Termo de Responsabilidade do Prescritor, dose máxima recomendada 10-15 mg/dia
- Houve generalização dos resultados obtidos em uma população de alto risco cardiovascular para o restante da população obesa

Prescrição:

1. Sibutramina 10 mg ou 15 mg -

Tomar 01 comp via oral pela manhã.

Atenção: Deve ser prescrita em Receita B2 Azul acompanhada de 2 vias do Termo de Responsabilidade do Prescritor de Sibutramina

Sugestão de marca: Sibus ou Biomag®

TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PRESCRITOR PARA USO DO MEDICAMENTO CONTENDO A SUBSTÂNCIA SIBUTRAMINA

Eu, Dr(a) _____, registrado no Conselho Regional de Medicina do Estado sob o número _____, sou o responsável pelo tratamento e acompanhamento desta paciente _____, do sexo _____, com idade de _____ anos completos, com diagnóstico de _____, para quem estou indicando o medicamento a base de Sibutramina.

Informar ao paciente que:

1. O medicamento contendo a substância sibutramina:
 - a. Foi submetido a um estudo realizado após a aprovação do produto, com 10.744 (dez mil, setecentos e quarenta e quatro) pacientes com sobrepeso ou obesos, com 55 (cinquenta e cinco) anos de idade ou mais, com alto risco cardiovascular, tratados com sibutramina e observou-se um aumento de 10% (dezesseis por cento) no risco de infarto de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular comparados com os pacientes que não usaram o medicamento; e
 - b. portanto, a utilização do medicamento está sujeita de indicações e eficácia descritas no item 2, e respeitando-se rigorosamente as contraindicações descritas no item 3 e as precauções descritas no item 4.
2. As indicações e eficácia dos medicamentos contendo sibutramina estão sujeitas às seguintes ressalvas:
 - a. A eficácia do tratamento da obesidade deve ser medida pela perda de peso de pelo menos de 5% (cinco por cento) a 10% (dez por cento) do peso corporal inicial acompanhado de diminuição de parâmetros metabólicos considerados fatores de risco da obesidade; e
 - b. o medicamento deve ser utilizado como terapia adjuvante, como parte de um programa de gerenciamento do peso para pacientes obesos, com índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 ou ≥ 35 kg/m² (maior ou igual a trinta quilogramas por metro quadrado, num prazo máximo de 2 (dois) anos, devendo ser acompanhado por um programa de reeducação alimentar e atividade física compatível com as condições do usuário.
3. O uso de sibutramina está contra-indicado em pacientes:

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA

SP 01.000.000 B2

++SEPS B2++

PRESCRITO

MEDICAMENTO

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA

SP 01.000.000 B2

++SEPS B2++

Paciente

Endereço

Assinatura do Emitente

IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR

Nome _____
Endereço _____
Telefone _____
Identidade nº _____
Assinatura _____
Assinatura do comprador

CAMPO DE RESERVAÇÃO

Assinatura do comprador

A ser preenchido pelo(a) paciente:

Eu, _____, Carteira de Identidade nº _____, Órgão Expedidor _____, residente na rua _____, Cidade _____, Estado _____, Telefone (_____) _____, recebi pessoalmente as informações sobre o medicamento que vou usar. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém.

Assinatura _____ Data ____/____/____

A ser preenchido pela Farmácia de manipulação no caso de o medicamento ter sido prescrito com indicação de ser manipulado:

Eu, Dr(a) _____, registrado no Conselho Regional de Farmácia do Estado sob o número _____, sou o responsável técnico da Farmácia _____, situada no endereço _____, sou responsável pelo elemento e dispensação do medicamento contendo sibutramina para o paciente _____.

Informar ao paciente que:

1. Deve informar à farmácia responsável pela manipulação do medicamento relativo de eventos adversos durante o uso do medicamento; e
2. A responsabilidade da responsabilidade técnica da Farmácia notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, por meio do sistema NOTVISA, os suspeitos de eventos adversos de que tome conhecimento.

3. Para visitar e facilitar o contato, dependendo do paciente as seguintes telefones, e-mail, fax, ou outro sistema de contato:

Assinatura e carimbo de (a) farmácia(s) de _____ C.R.F. _____ Data ____/____/____

Assinatura do (a) paciente _____ Data ____/____/____ (Assinatura do paciente, se não for o responsável técnico)

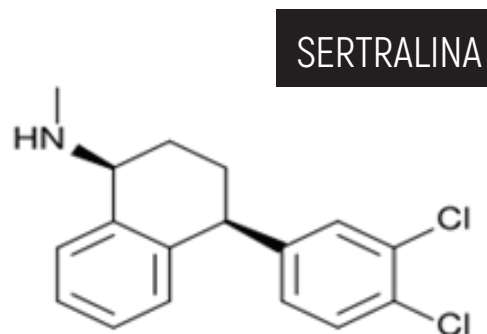
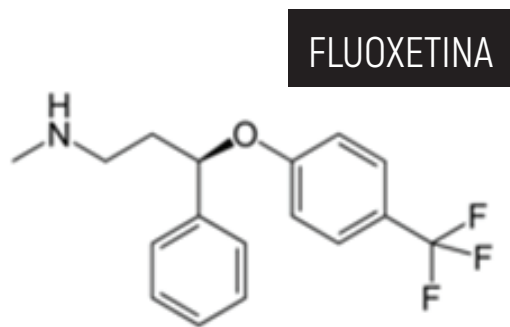
Termo de Responsabilidade em conformidade com a publicação do Diário Oficial do Estado de SP nº 12.000/1.

- Faixa etária de uso: De 12 a 65 anos
- Tempo máximo de uso da sibutramina estudado: 2 anos



Serotoninérgicos

ISRS (Fluoxetina e Sertralina)



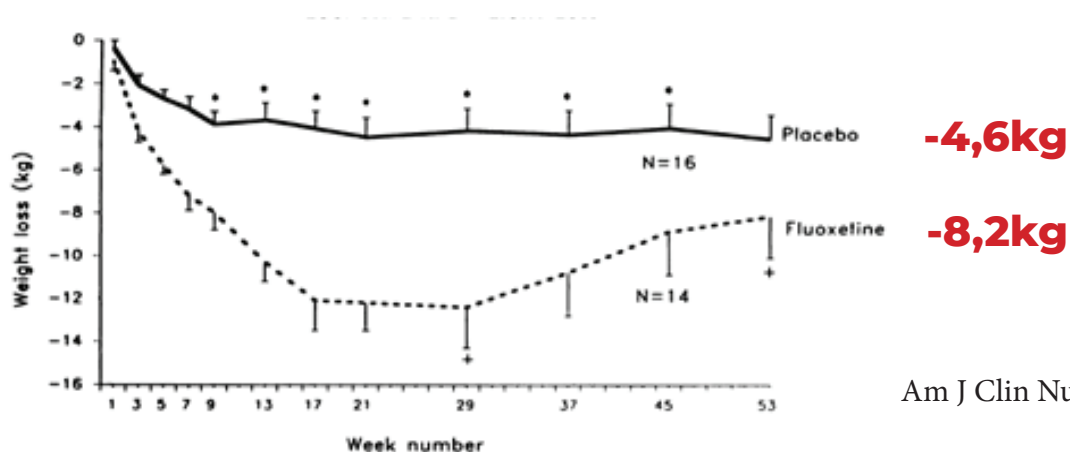
- Usualmente utilizados para depressão e TOC
- Inibem recaptação serotonina na fenda sináptica
- Auxilia no controle ansiedade pela comida, compulsão alimentar, comer emocional
- Sertralina: Evidência para tratamento da Síndrome do Comedor Noturno

Diretriz Brasileira de Obesidade, 2016.

Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects

Linda L Darga, Leslie Carroll-Michals, Sandra J Botsford, and Charles P Lucas

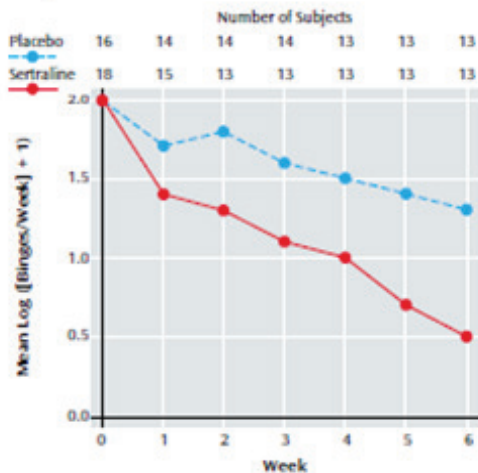
- 45 obesos
- Grupo placebo x fluoxetina 60mg/d por um ano
- Orientação nutricional
- Perda limitada de peso



Am J Clin Nutr 1991

Placebo-Controlled Trial of Sertraline in the Treatment of Binge Eating Disorder

FIGURE 1. Mean Frequency of Binges for 34 Patients in a 6-Week Study of Sertraline Compared With Placebo for Binge Eating Disorder



(Am J Psychiatry 2000; 157:1004–1006)

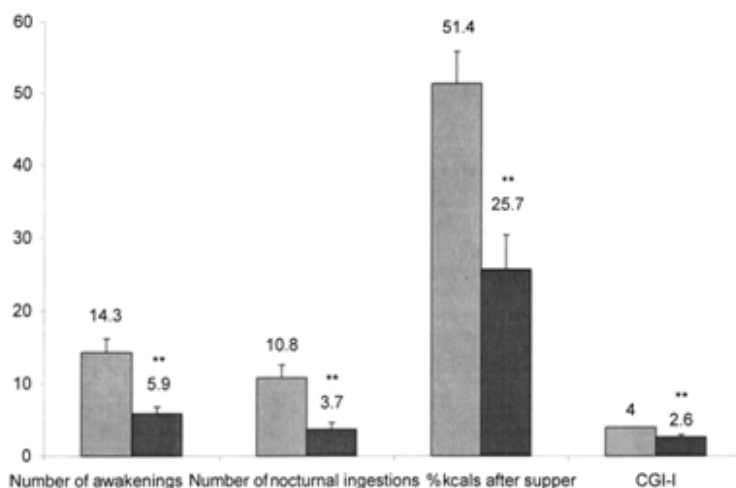
• **Redução da frequência de binges**

• **Perda de peso quando comparada ao placebo**

Clinical Trial of Sertraline in the Treatment of Night Eating Syndrome

John P. O'Reardon,* Albert J. Stunkard, and Kelly C. Allison

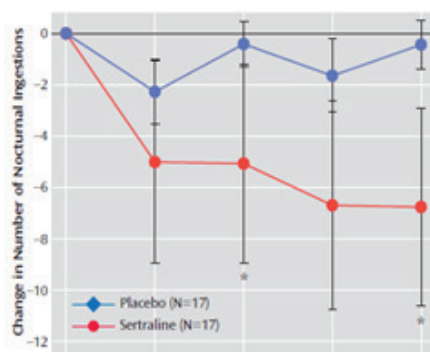
- Estudo de 12 semanas
- Obeso controle x obeso NES
- Dose sertralina: 50-200mg/d (média 188mg/d)
- Diminui peso nos indivíduos obesos quando comparado a placebo (-4.8 +- 2.6 kg, $p < 0.05$)
- 47% de resposta e 27% remissão NES
- Mecanismo: estímulo serotoninérgico para controle ritmo circadiano no hipotálamo.



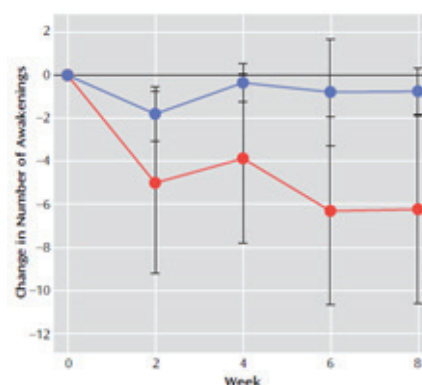
Placebo

Sertralina

A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Sertraline in the Treatment of Night Eating Syndrome



81% sertralina x 14% placebo
 $p < 0.0125$



74% sertralina x 14% placebo
 $p = 0.40$

ISRS (Fluoxetina e Sertralina)

Efeitos colaterais:

- Queda de libido
- Tontura
- Insônia ou sonolência
- Boca seca
- Dor de cabeça

Contraindicações:

- Uso de IMAO
- Gestantes
- Uso de outro agente serotoninérgico

PRESCRIÇÃO

1. Fluoxetina 20 mg ----- 02 cxs

Tomar 01 comp via oral pela manhã

Dose máxima diária: 60 mg/dia

Sugestão de marca: Daforin®

Sertralina 50 mg ----- 02 cxs

Tomar 01 comp via oral pela manhã

Dose máxima diária: 200 mg/dia

Sugestão de marca: Tolrest® ou Assert®

Atenção: Receita branca de controle especial

Cuidado com outros ISRS

- Ganho de peso descrito com:
 - Paroxetina
 - Escitalopram

Lorcaserina

- Agonista seletivo do receptor serotoninérgico 5HT-2c
- Aumenta a atividade nos neurônios anorexigênicos do núcleo arqueado no hipotálamo
- Aprovada nos EUA em 2014
- Aprovada no Brasil em 2019

Lorcaserin: A novel antiobesity drug

Dick B. S. Brashier, A. K. Sharma, Navdeep Dahiya, S. K. Singh, Anjan Khadka
Department of Pharmacology, Armed Forces Medical College, Pune, Maharashtra, India

- 3182 participantes
- IMC de 27 a 45 kg/m²
- Seguimento por 2 anos
- 47,5% no grupo lorcaserina perderam 5% ou mais do peso x 20,3% no grupo placebo

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

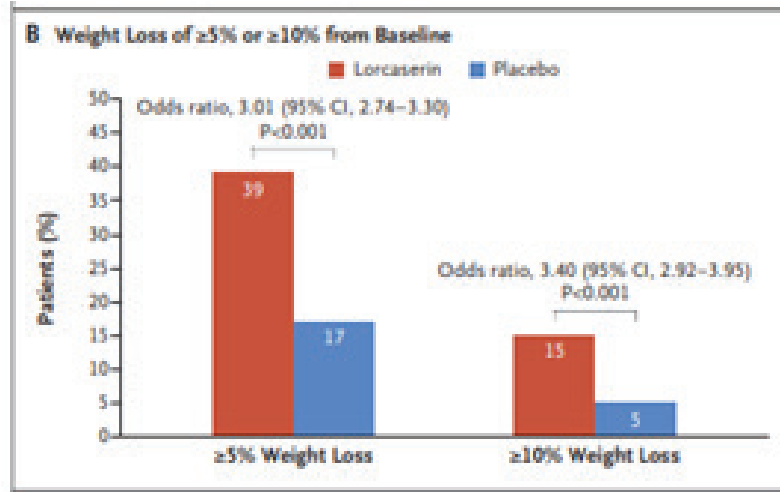
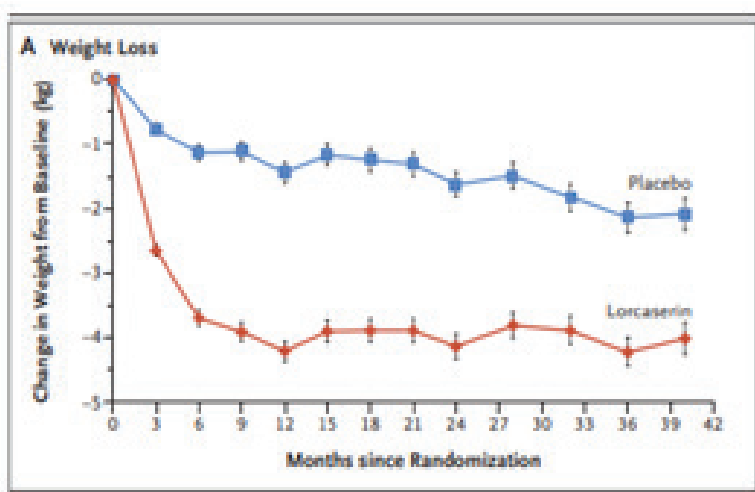
ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 20, 2018

VOL. 379 NO. 12

Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients

- Estudo CAMELLIA-TIMI
- 5135 participantes de alto risco cardiovascular
- 38,7% no grupo lorcaserina perderam 5% ou mais do peso x 17,4% no grupo placebo
- Não houve aumento do risco cardiovascular no grupo lorcaserina



38,7% no grupo lorcaserina perderam 5% ou mais do peso
x 17,4% no grupo placebo

- Apresentação disponível: 10 mg (Belviq®)
- Posologia: Tomar 01 comp via oral 2 x ao dia



Cancer Risk Associated with Lorcaserin — The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial

John Sharretts, M.D., Ovidiu Galescu, M.D., Shanti Gomatam, Ph.D., Eugenio Andraca-Carrera, Ph.D., Christian Hampp, Ph.D., and Lisa Yanoff, M.D.

• Em fev de 2020, FDA revisa o estudo CAMELLIA e encontra aumento do risco de câncer colorretal, de pâncreas e pulmão no grupo lorcaserina

• **EM 2020 FDA SUSPENDE A COMERCIALIZAÇÃO DA DROGA, SEGUIDA PELA ANVISA**

Análogos do receptor de GLP-1

Mecanismo de ação

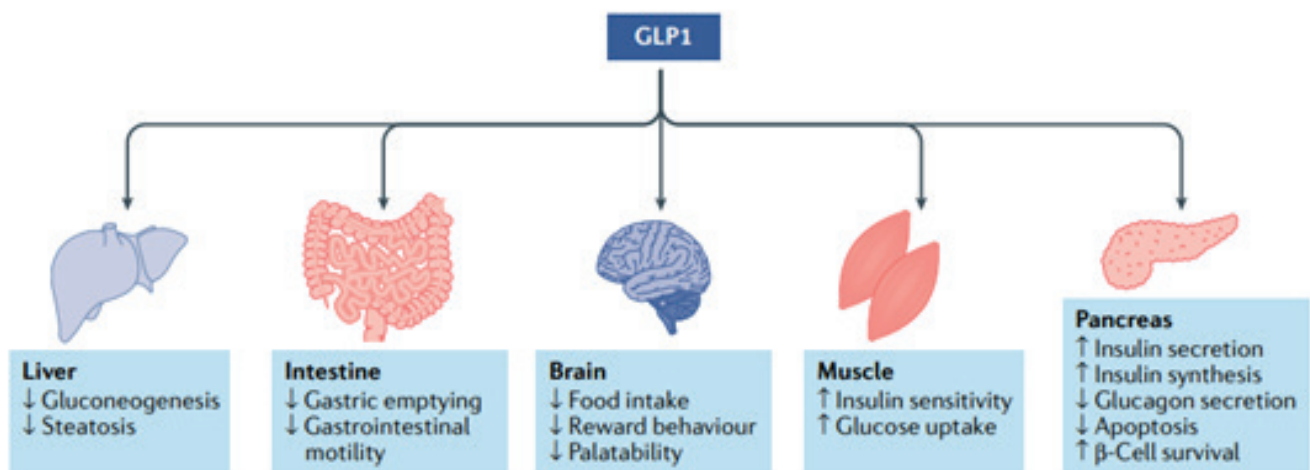


Fig. 4 | Regulation of body weight and glucose metabolism by GLP1R agonism. Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) agonism exerts both direct and indirect effects on energy and glucose metabolism in key peripheral organs as well as the brain.

Müller et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nature Reviews, Nov 2021

Análogos de GLP-1 disponíveis atualmente

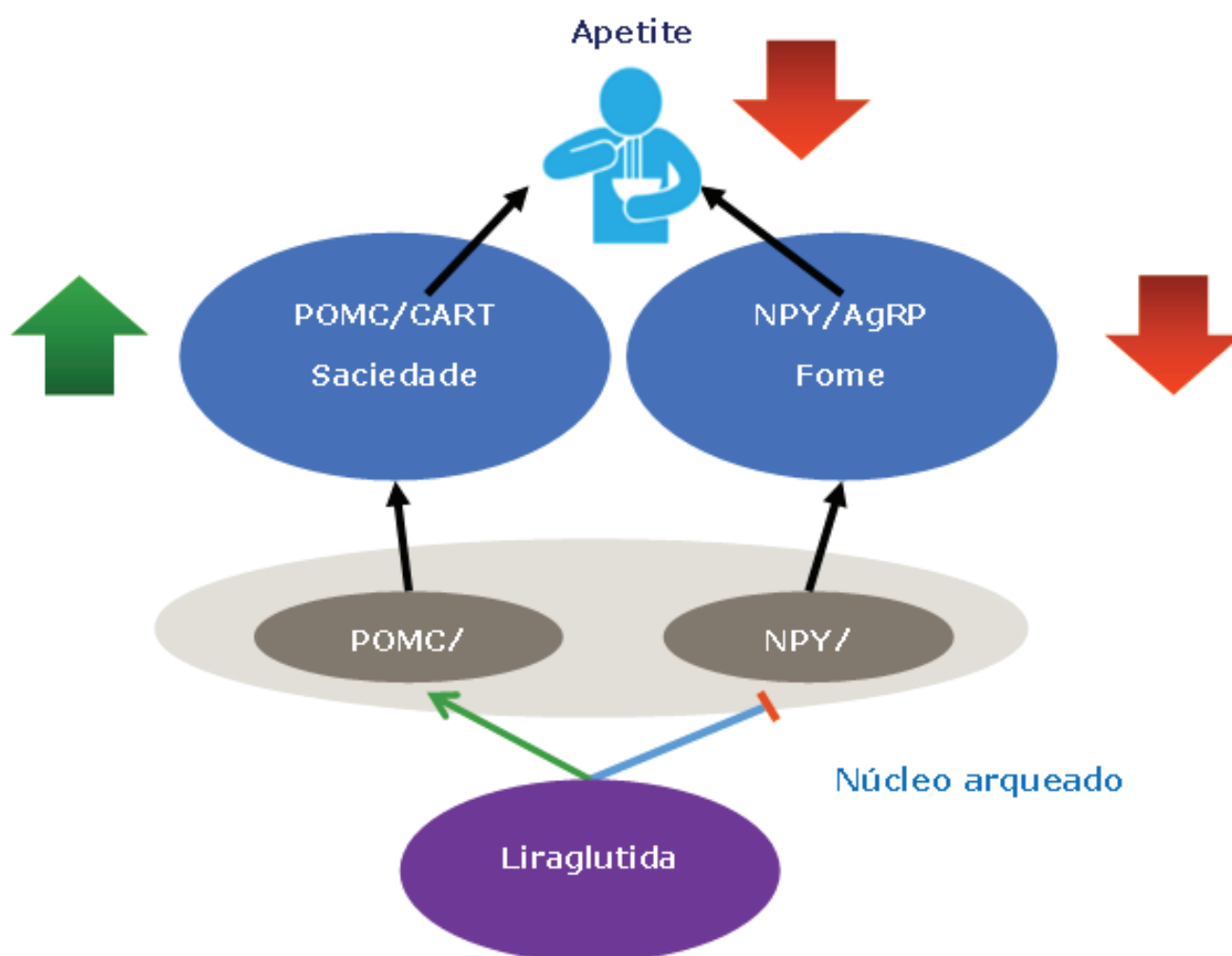
- Liraglutida 3,0 mg (Saxenda®)
- Semaglutida 1,0 mg (Ozempic®) e 2,4 mg (Wegovy®, disponível apenas nos EUA)
 - Outros análogos
 - Liraglutida 1,8 mg (Victoza®)
 - Dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg (Trulicity®)

Liraglutida 3,0 mg (Saxenda®)

- Agonista do GLP-1 com 97% de homologia ao GLP-1 nativo (aumento da 1/2 vida)
- Ação periférica: Reduz a velocidade de esvaziamento gástrico
- Ação central: Ação hipotalâmica em neurônios envolvidos no balanço energético e centros ligados a prazer e recompensa



Liraglutida 3,0 mg (Saxenda®)



LIRAGLUTIDA aumenta saciedade e reduz a fome via neurônios no núcleo arqueado – hipotálamo.

Interações medicamentosas

		<u>Liraglutida</u>	<u>Orlistate</u>	<u>Sibutramina</u>
Medicações de ação central neuropsiquiátrica	Fluoxetina, Sertralina, Escitalopram....	✓	✓	✗
Interferência com ACO	Sem interação	✓	✓	✓
Antidiabéticos orais	Daonil *, diamicon*, pioglitazona, metformina	✓	✓	✓
Insulina *	NPH, IR, glargina, tresiba, novorapid	✓	✓	✓
Inibidores DPP4	Januvia, Galvus, Travena	✗	✓	✓
Mulheres com desejo de engravidar	Não usar.	✗	✗	✗

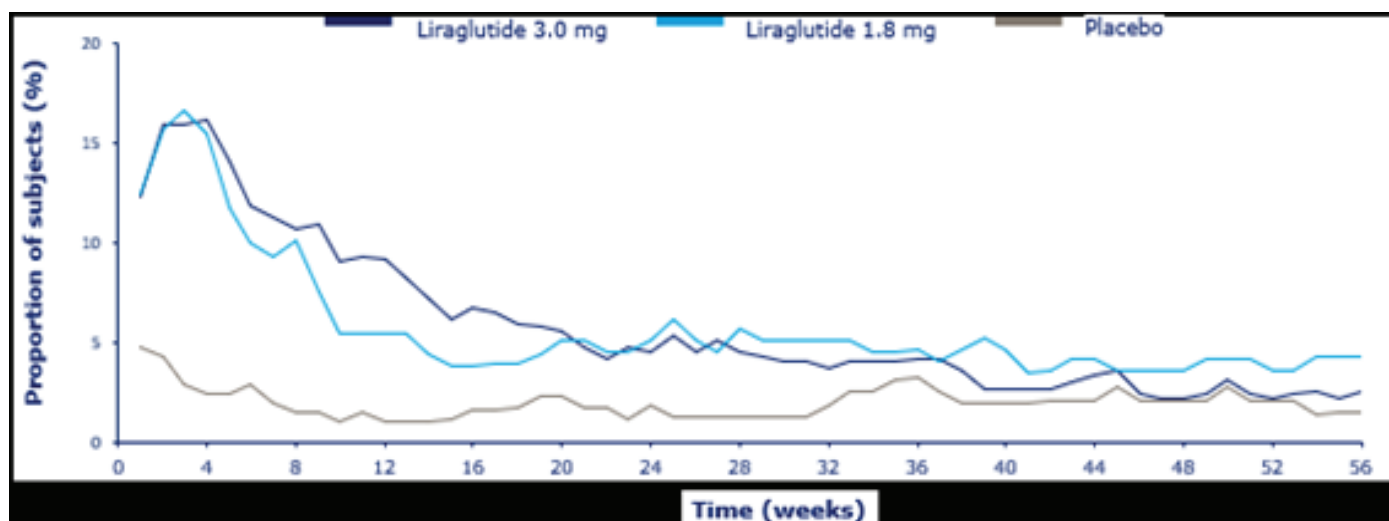
Ao iniciar o tratamento com Saxenda™, considerar reduzir a dose de insulina administrada concomitantemente ou secretagogos de insulina (como sulfonilureias) para reduzir o risco de hipoglicemia -Bula do Medicamento

- Benefícios além do peso: Redução do risco de IAM, AVC, mortalidade por DCV e melhora do controle glicêmico
- Segurança neuropsiquiátrica

Efeitos Colaterais:

- Náuseas e vômitos
- Refluxo, eructações
- Sensação de empachamento, má digestão
- Diarreia ou constipação
- Colelitíase
- Alergia
- Pancreatite (raríssimo)

Proporção de pacientes com náuseas (%) – 0 a 56 semanas de uso



Davies et al. JAMA 2015;314:687-99

PRESCRIÇÃO:

Uso subcutâneo

1. Saxenda *Uso cont*

2. Aplicar via subcutânea, 1 x dia, sempre no mesmo horário, conforme abaixo:

- Na 1ª sem: 0,6 mg/dia
- Na 2ª sem: 1,2 mg/dia
- Na 3ª sem: 1,8 mg/dia
- Na 4ª sem: 2,4 mg/dia
- Na 5ª sem: 3,0 mg/dia até o retorno

2. Agulhas Novofine 4 mm 01 caixa

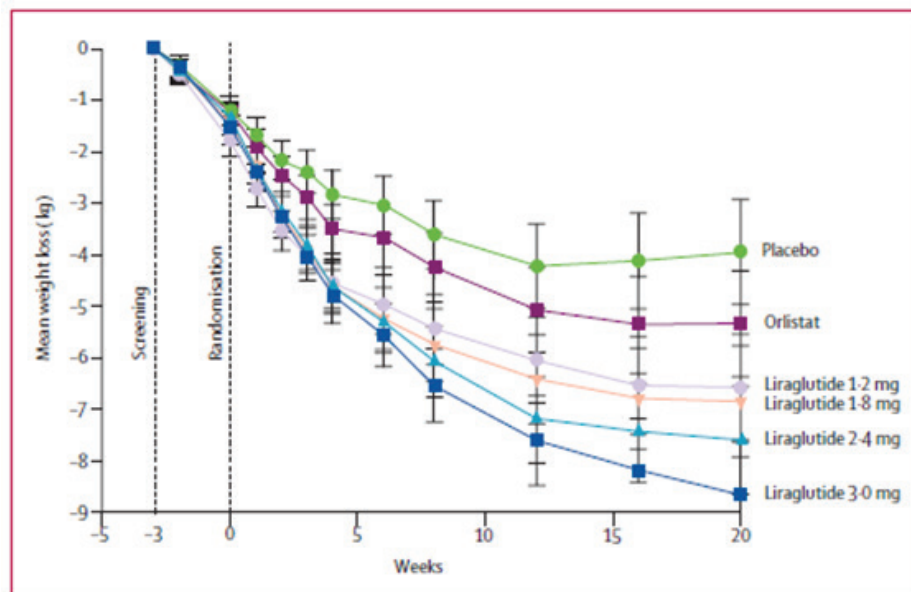
Uso oral

3. Vonau 8 mg 01 caixa

Tomar 01 comp via oral de 8/8 horas se náuseas ou vômitos.

Atenção: Receita branca comum

A importância da progressão de dose



CONTRAINDICAÇÕES:

- Doença do refluxo muito grave
- Pancreatite prévia
- Gestantes e lactantes

INFORMAÇÕES PRÁTICAS:

- A caneta aberta pode ser mantida a temperatura ambiente (tolera temperaturas de 0 a 30° C)
- A caneta lacrada deve ser mantida em geladeira
- Em 2020 foi liberada para ser usada a partir de 12 anos

Semaglutida (Ozempic®)

- Ação semelhante à liraglutida (saxenda)
- Até o momento aprovação em bula apenas para DM-2, usada off label para obesidade
- Vantagens:
 - Aplicação semanal
 - Potência maior (comparada com o trulicity)
 - Possibilidade de titular a dose
 - Doses de 0,25 mg, 0,5 mg e 1,0 mg

APRESENTAÇÕES DISPONÍVEIS:

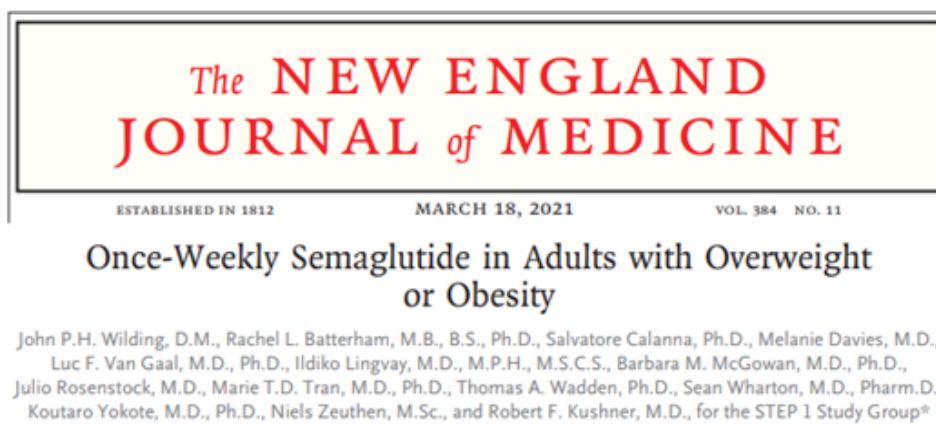
- Canetas de 0,25/0,5 mg
- Canetas de 1 mg
- Até a dose de 1 mg são exatos 72 cliques

Semaglutida (Ozempic®) – Veja:

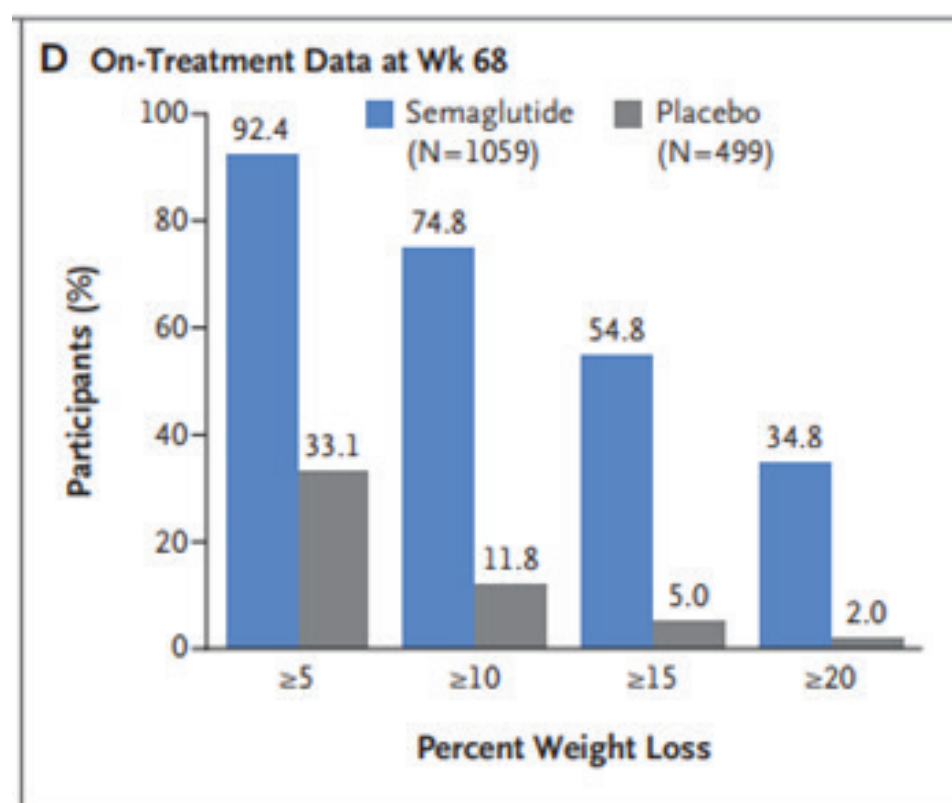
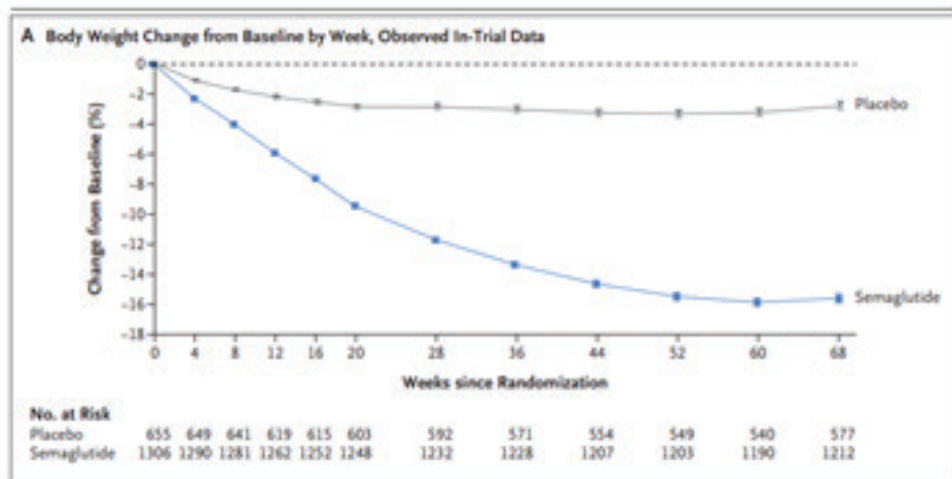
Ozempic Clicks Dosage							
1 = 0.01	11 = 0.15	21 = 0.29	31 = 0.43	41 = 0.57	51 = 0.71	61 = 0.85	71 = 0.99
2 = 0.03	12 = 0.17	22 = 0.31	32 = 0.44	42 = 0.60	52 = 0.72	62 = 0.86	72 = 1 mg
3 = 0.04	13 = 0.18	23 = 0.32	33 = 0.46	43 = 0.61	53 = 0.74	63 = 0.88	
4 = 0.06	14 = 0.19	24 = 0.33	34 = 0.47	44 = 0.63	54 = 0.75	64 = 0.89	
5 = 0.07	15 = 0.21	25 = 0.35	35 = 0.49	45 = 0.64	55 = 0.76	65 = 0.90	
6 = 0.08	16 = 0.22	26 = 0.36	36 = 0.50	46 = 0.64	56 = 0.78	66 = 0.92	
7 = 0.10	17 = 0.24	27 = 0.38	37 = 0.51	47 = 0.65	57 = 0.79	67 = 0.93	
8 = 0.11	18 = 0.25	28 = 0.39	38 = 0.53	48 = 0.67	58 = 0.81	68 = 0.94	
9 = 0.13	19 = 0.26	29 = 0.40	39 = 0.54	49 = 0.68	59 = 0.82	69 = 0.96	
10 = 0.14	20 = 0.28	30 = 0.42	40 = 0.56	50 = 0.69	60 = 0.83	70 = 0.97	

Semaglutida (Wegovy®)

- Em junho de 2020, o FDA aprovou a semaglutida na dose de 2,4 mg/sem para tratamento da obesidade, com nome comercial de **Wegovy®**
- É a medicação de maior potência na perda de peso até o momento



- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego
- 1961 participantes, com IMC > 30 kg/m², sem diabetes
- 68 semanas



- 34,8% dos participantes do grupo semaglutida 2,4 mg/sem perderam mais de 20% do peso inicial
- Ainda off label no Brasil

Semaglutida 2,4 mg

Prescrição:

Uso subcutâneo

1. Ozempic 1 mg ----- 02 canetas

2. Aplicar via subcutânea, 1 x semana, sempre no mesmo dia, conforme abaixo:

- Na 1ª sem: Dose de 18 cliques (0,25 mg/semana)
- Na 2ª sem: Dose de 36 cliques (0,50 mg/semana)
- Na 3ª sem: Dose de 1,0 mg (1,0 mg/semana)
- Na 4ª sem: Dose de 1,0 mg + 18 cliques (1,25 mg/semana)
- Na 5ª sem: Dose de 1,0 mg + 36 cliques (1,5 mg/semana)
- Na 6ª sem: Dose de 1,0 mg + 1,0 mg (2,0 mg/semana)
- Opcional: Dose de 1,0 mg + 1,0 mg + 29 cliques (2,4 mg/semana)

Uso oral

3. Vonau Flash Menta 4 mg ----- 01 caixa

Colocar 01 comp sublingual até de 4/4 horas se náuseas ou vômitos.

Atenção: Receita branca comum

Dulaglutida (Trulicity®)

- Ação muito semelhante à liraglutida (saxenda)
- Até o momento aprovação em bula apenas para DM-2
- Efeitos colaterais: Náuseas mais intensas
- Vantagens:
 - Aplicação semanal (Doses de 0,75 mg e 1,5 mg/sem)
 - Sistema de aplicação mais fácil (agulha embutida)



Trulicity 1,5 mg

Prescrição:

Uso subcutâneo

1. Trulicity 0,75 mg ou 1,5 mg ----- 02 caixas

Aplicar via subcutânea, 1 x semana, sempre no mesmo dia, conforme abaixo:

Dose de 0,75 mg ou 1,5 mg 1 x semana

Uso oral

2. Vonau Flash Menta 4 mg ----- 01 caixa

Colocar 01 comp sublingual até de 4/4 horas se náuseas ou vômitos.

Atenção: Receita branca comum

Orlistate

- Inibidor da lipase pancreática
- Impede a absorção de cerca de 30% da gordura ingerida na refeição
- Não tem efeito sobre a fome ou metabolismo
- Não possui efeitos sistêmicos (<1% medicamento absorvido)
- Estimula ingestão de alimentos com menor teor de gordura

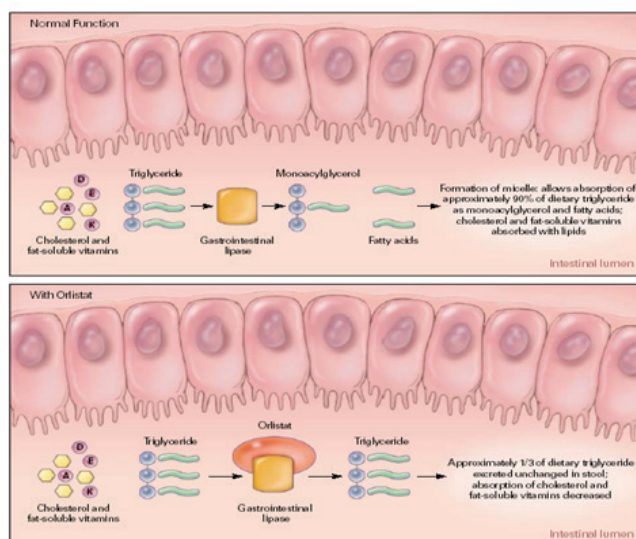


Figure 2. Inhibition of Fat Absorption by Orlistat.

N Engl J Med, Vol 346, no.8 – 21 fev, 2002

- Segura do ponto de vista cardiovascular
- Funciona como “dedo duro” da alimentação: Quanto mais gordura ingerida, mais solto fica o intestino (diarreia e/ou fezes gordurosas quando se excede) – papel educativo?
- Bom para paciente hiperfágico (antes da maior refeição)

XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study

A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients

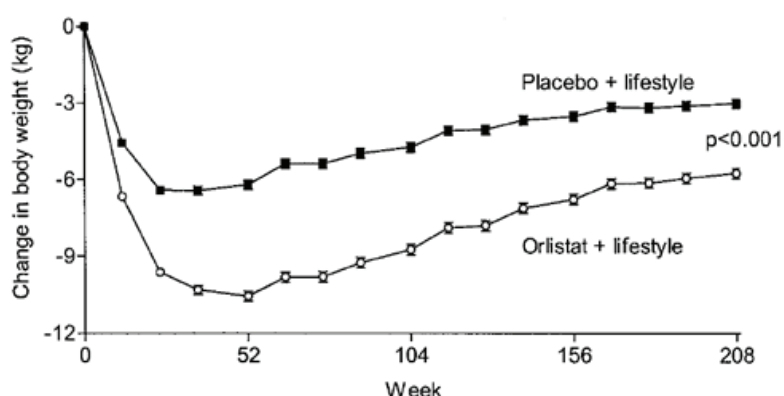


Figure 2—Weight loss (means \pm SEM) during 4 years of treatment with orlistat plus lifestyle changes or placebo plus lifestyle changes in obese patients (LOCF data).

XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study

A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients

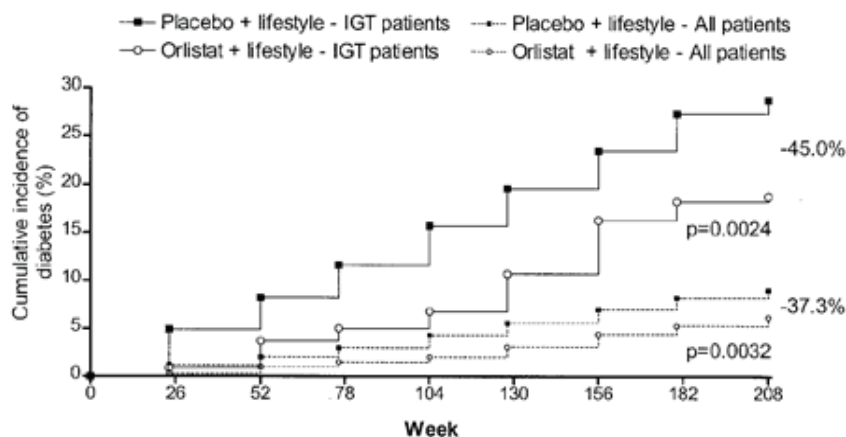


Figure 1—Cumulative incidence of diabetes by study group in all obese patients (IGT or NGT at baseline) and only in obese patients with IGT at baseline. The decrease in the risk of developing diabetes with orlistat plus lifestyle compared with placebo plus lifestyle is indicated. P values shown are for the log-rank test.

Efeitos colaterais:

- Diarreia
- Saída de óleo nas fezes
- Urgência para evacuar
- Incontinência fecal
- Dor abdominal
- Gases
- Perda de vitamina A, D, E e K (principalmente Vit D)

Contraindicações:

- Síndromes de má absorção crônica, colestase, paciente em uso de amiodarona, varfarina ou ciclosporina.
- Não há estudos em gestantes e lactantes

Prescrição:

Uso oral

1. Orlistat 120 mg ----- 02 cxs

Tomar 01 comp via oral antes das principais refeições (3 x ao dia)

Sugestão de uso: Iniciar 1 comp antes da maior refeição (1 x dia) e aumentar aos poucos

• *Sugestão de marca: Orlipid®, Lipiblock®*

• *Atenção: Receita branca comum*

Efeitos no metabolismo

- Previne progressão para DM
- Melhora do controle glicêmico por melhora a sensibilidade à insulina independente da perda de peso
- Melhora do LDL
- Melhora da NASH independente da perda de peso

Obs: Pode ser usado a partir de 12 anos

Topiramato

- Anticonvulsivante aprovado para o uso em epilepsia refratária
- Também usado para tratamento da enxaqueca e dor neuropática
- Bloqueia canais de sódio e cálcio voltagem dependentes
- Observou-se perda de peso em estudos clínicos em pacientes tratados para epilepsia

Mecanismo de ação

- Modula positivamente os receptores GABA:
- Redução de ingesta alimentar à noite e de privação-induzida.
- Modula negativamente os receptores glutamatérgicos:

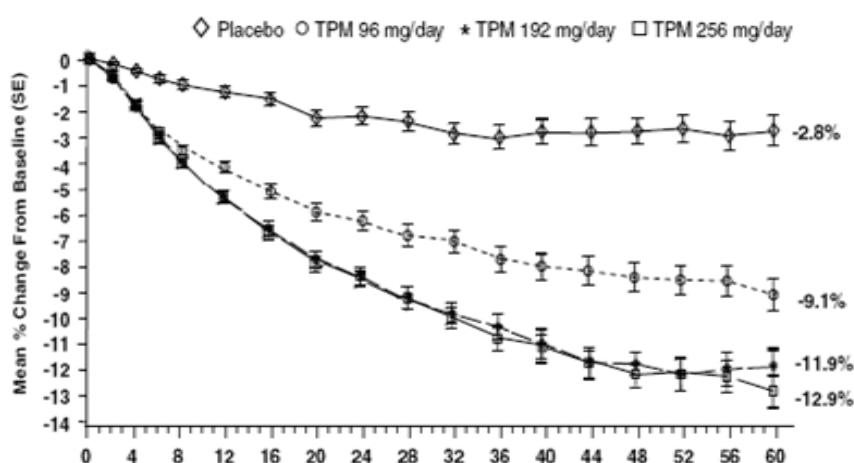
Redução do comportamento compulsivo na BED e outros distúrbios alimentares

Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 8(12), (2010)

A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects

J Wilding^{1*}, L Van Gaal², A Rissanen³, F Vercruysse⁴ and M Fitchet⁵ for the OBES-002 Study Group

- 1289 pacientes em 4 grupos: placebo, topiramato 96, 192 ou 256mg/d
- Seguimento: 1 ano



Treatment of obese patients with binge eating disorder using topiramate: a review

McElroy ¹⁴	BED	-5.9 kg (topiramate group) vs -1.2 kg (placebo group)	RCT (n = 61)	100-600 mg/day	14 weeks	Greater reductions in the topiramate group in binge frequency Greater reductions in binge day frequency reductions in CGI and YBOCS scores
McElroy ¹⁴	BED	-6 kg (topiramate group)	Open-label (n = 35)	342 ± 257	42 weeks	Reductions in mean binge frequency, CGI-S scores, YBOCS-BE total scores
Zilberstein ¹⁵	BED	-	Case series (n = 16)	50 mg/day	13 weeks	Mean increase in weight loss from 20.4% to 34.1% in 14 of 16 patients
Guendjkoza ¹⁶	BED	-	Case series (n = 3)	175-1000 mg/day	4-17 months	Remission of binge eating, improvement in CGI score
Claudio ¹⁷	BED in patients already receiving CBT	-6.8 kg (topiramate group) vs -0.9 (placebo group)	RCT (n = 73)	200-300 mg/day	21 weeks	Greater weight reduction, BMI reduction, percentage of remission rate, BDI reduction No significant differences in the rate of change of binge days per week, binge episodes per week, BES scores
McElroy ¹²	BED	-4.5 kg (topiramate group) vs -0.2 kg (placebo group)	RCT (n = 394)	25-400 mg/day	16 weeks	Reduction in binge eating days/week; improvement in binge eating episodes/week, body weight, BMI, CGI-S scores; total obsessive-compulsive scores of YBOCS-BE; overall, motor and non-planning impulsiveness scores of BIS-11; cognitive restraint, disinhibition, and hunger subscores of the TFEQ; and overall social and family life disability scores of the SDS

Neuropsychiatric Disease and Treatment
7 July 2009

Efeitos Colaterais:

- Parestesias
- Alteração de memória e concentração
- Sonolência
- Lentidão
- Litíase renal
- Miopia aguda
- Potencial interação com ACHO

Contraindicações:

- Nefrolitíase
- Gestação
- Glaucoma de ângulo fechado
- Insuficiência hepática

Topiramato x Nefrolitíase

- Inibição da anidrase carbônica:
- Reduz a reabsorção de bicarbonato
- Reduz a excreção de H
- Hipocitratúria + urina alcalina

OBS: SEMPRE DESCARTAR NEFROLITÍASE E ORIENTAR INGESTA ABUNDANTE DE ÁGUA

Topiramato – Indicações:

- Pacientes deprimidos com epilepsia ou enxaqueca
- TCA
- Pseudo-tumor cerebral
- Potencializa ação da sibutramina

Prescrição inicial

1. Topiramato 25 mg ----- 02 cxs

Tomar 01 comp via oral à noite por 15 dias. Após 15 dias: Tomar 02 comp via oral à noite até o retorno.

Dose máxima diária: 200 mg/dia

Sugestão de marca: Amato®, Vidmax®

Atenção: Receita branca de controle especial

Fentermina + Topiramato nos EUA (Qsymia®)

- Medicação de elevada potência no tratamento da obesidade nos EUA

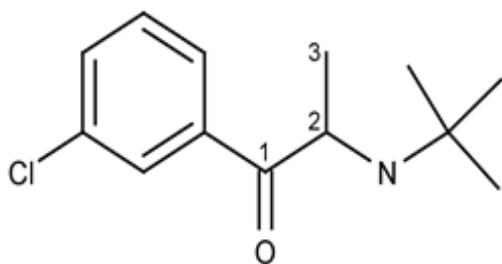


Topiramato – Conclusão

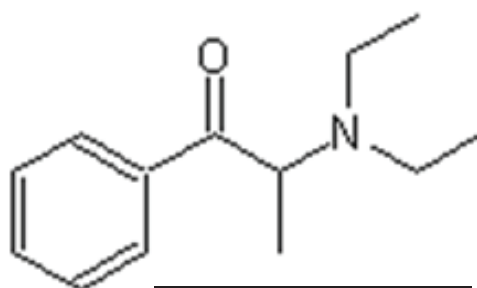
- Excelente opção para controle da compulsão alimentar, ansiedade pela comida, excesso de comer noturno e “comer por prazer”
- Efeito potencializado quando associado com catecolaminérgicos (fentermina, sibutramina)

Bupropiona

- Inibidor da recaptação de norepinefrina e dopamina
- Aprovada pelo FDA : tratamento de depressão e cessação tabagismo
- Estrutura química semelhante à dietilpropiona



BUPROPIONA



DIETILPROPIONA

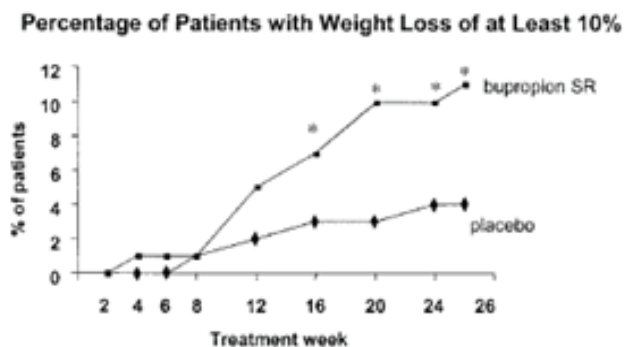
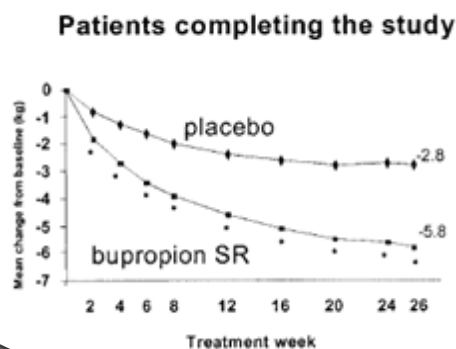
Bupropion SR vs. Placebo for Weight Loss in Obese Patients with Depressive Symptoms

Adesh K. Jain, Roy A. Kaplan,† Kishore M. Gadde,‡ Thomas A. Wadden,§ David B. Allison,¶
Edwin R. Brewer,** Robert A. Leadbetter,** Nathalie Richard,** Barbara Haight,** Brenda D. Jamerson,**
Kathleen S. Buaron,** and Alan Metz***

- Obesos deprimidos randomizados para placebo vs bupropiona SR 300mg/d
- 26 semanas
- Perda de peso maior no grupo bupropiona vs placebo (-5,8kg vs -2,8kg) naqueles que completaram o estudo

Bupropion SR vs. Placebo for Weight Loss in Obese Patients with Depressive Symptoms

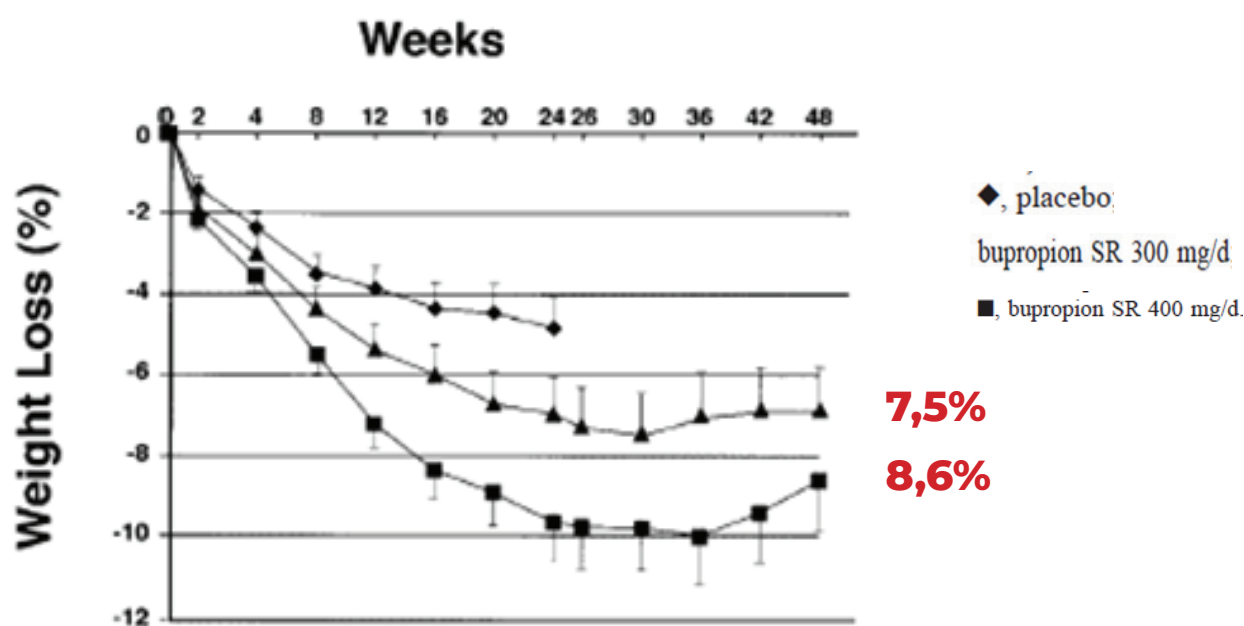
Adesh K. Jain, Roy A. Kaplan,† Kishore M. Gadde,‡ Thomas A. Wadden,§ David B. Allison,¶
Edwin R. Brewer,** Robert A. Leadbetter,** Nathalie Richard,** Barbara Haight,** Brenda D. Jamerson,**
Kathleen S. Buaron,** and Alan Metz***



Bupropion SR Enhances Weight Loss: A 48-Week Double-Blind, Placebo- Controlled Trial

James W. Anderson,* Frank L. Greenway,† Ken Fujioka,‡ Kishore M. Gadde,§
James McKenney,¶ and Patrick M. O'Neil**

- Obesos randomizados para placebo, bupropiona SR 300 ou 400mg/d.
- Após 24 semanas, grupo placebo foi randomizado para receber bupropiona SR 300 ou 400mg/d
- Taxa de abandono: 41%
- Seguimento: 48 semanas



24ª semana: Placebo 5% x Bup 300mg/d 7,2% x Bup 400mg/d 10,1%

OBESITY RESEARCH Vol. 10 No. 7 July 2002

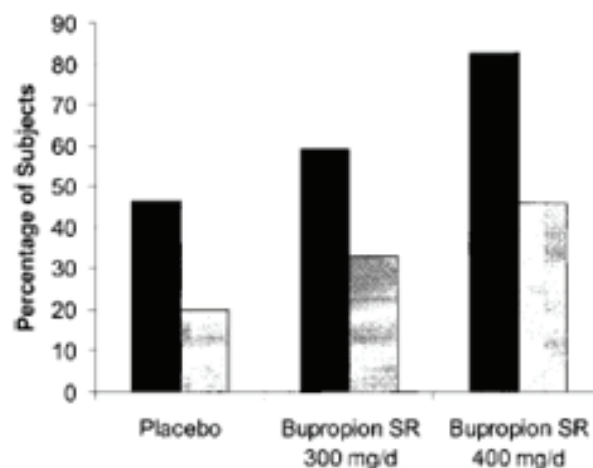


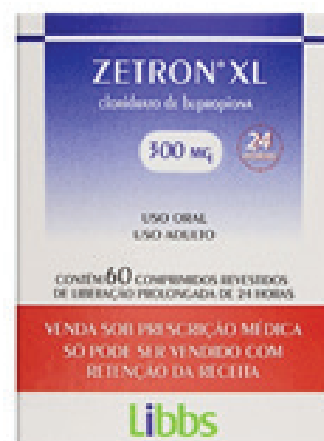
Figure 2: The percentage of subjects losing $\geq 5\%$ (dark bars) or $\geq 10\%$ (light bars) of initial body weight.

Efeitos adversos: boca seca, náuseas, nervosismo, insônia e ansiedade

OBESITY RESEARCH Vol. 10 No. 7 July 2002

Efeitos Colaterais:

- Tremores
- Sudorese
- Insônia,
- Constipação
- Boca seca
- Taquicardia
- Tonturas
- Dor



Contraindicações:

- Epilepsia ou histórico de convulsão
- Bulimia
- Uso de medicamentos opioides
- Gestantes e lactantes

PRESCRIÇÃO:

1. Bupropiona 150 mg ou 300 mg ----- 02 cxs

Tomar 01 comp via oral 1x dia pela manhã.

Dose máxima diária: 300 mg/dia

Sugestão de marca: Bup®, Bupium XL®, Zetron XL®

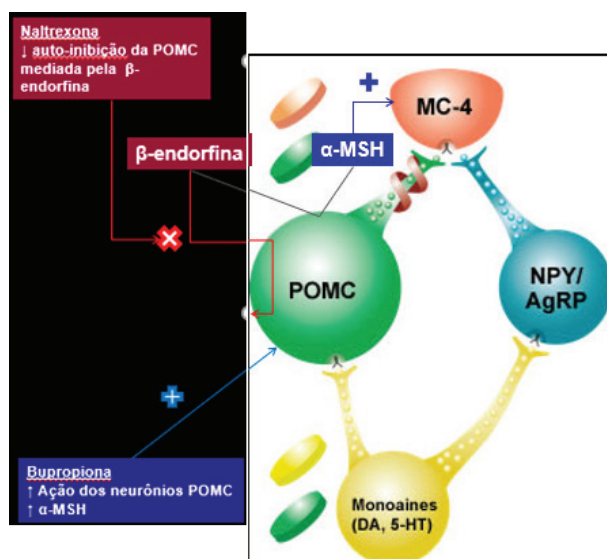
Atenção: Receita branca de controle especial

Bupropiona + Naltrexona

NALTREXONA

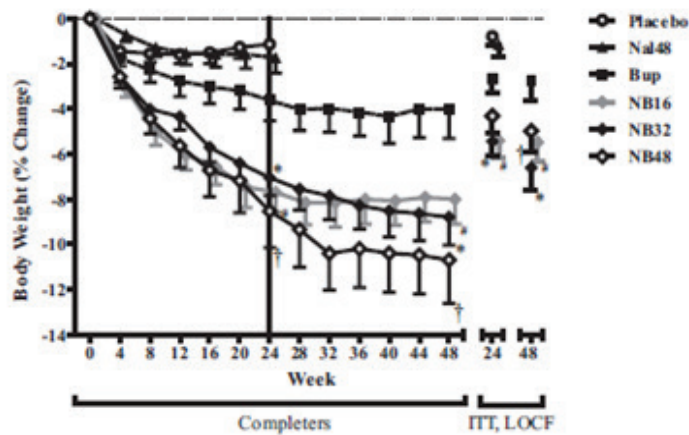
- Antagonista opioide
- Aprovado para tratamento do alcoolismo
- Usada isoladamente tem efeito nulo na perda de peso
- Quando associada à bupropiona, otimiza o seu efeito perdedor de peso

O essencial em endocrinologia, Sales et al, 2016



Comparison of Combined Bupropion and Naltrexone Therapy for Obesity with Monotherapy and Placebo

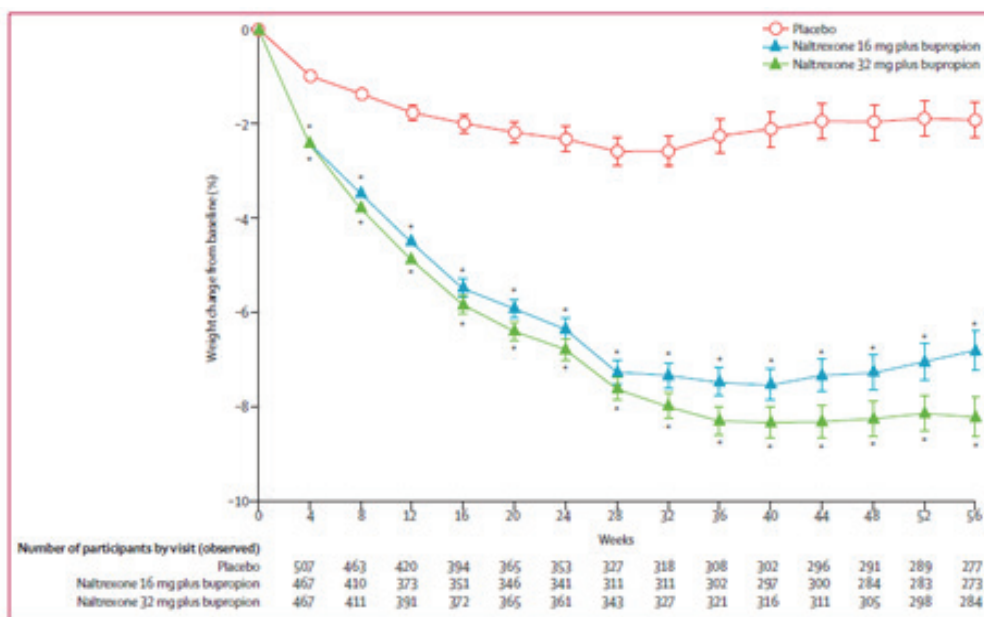
Frank L. Greenway, Eduardo Dunayevich, Gary Tollefson, Janelle Erickson, Maria Guttadauria, Ken Fujioka, Michael A. Cowley and for the NB-201 Study Group



$P < 0.05$ for NB16 vs. placebo, Nal 48 and Bup
 * $P < 0.05$ for NB32 vs. placebo, Nal 48 and Bup
 † $P < 0.05$ for NB48 vs. placebo, Nal 48 and Bup

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

Frank L. Greenway, Ken Fujioka, Raymond A. Plodkowski, Sunder Mudaliar, Maria Guttadauria, Janelle Erickson, Dennis D. Kim, Eduardo Dunayevich, for the COR-1 Study Group*



-6,7%

-8,1%

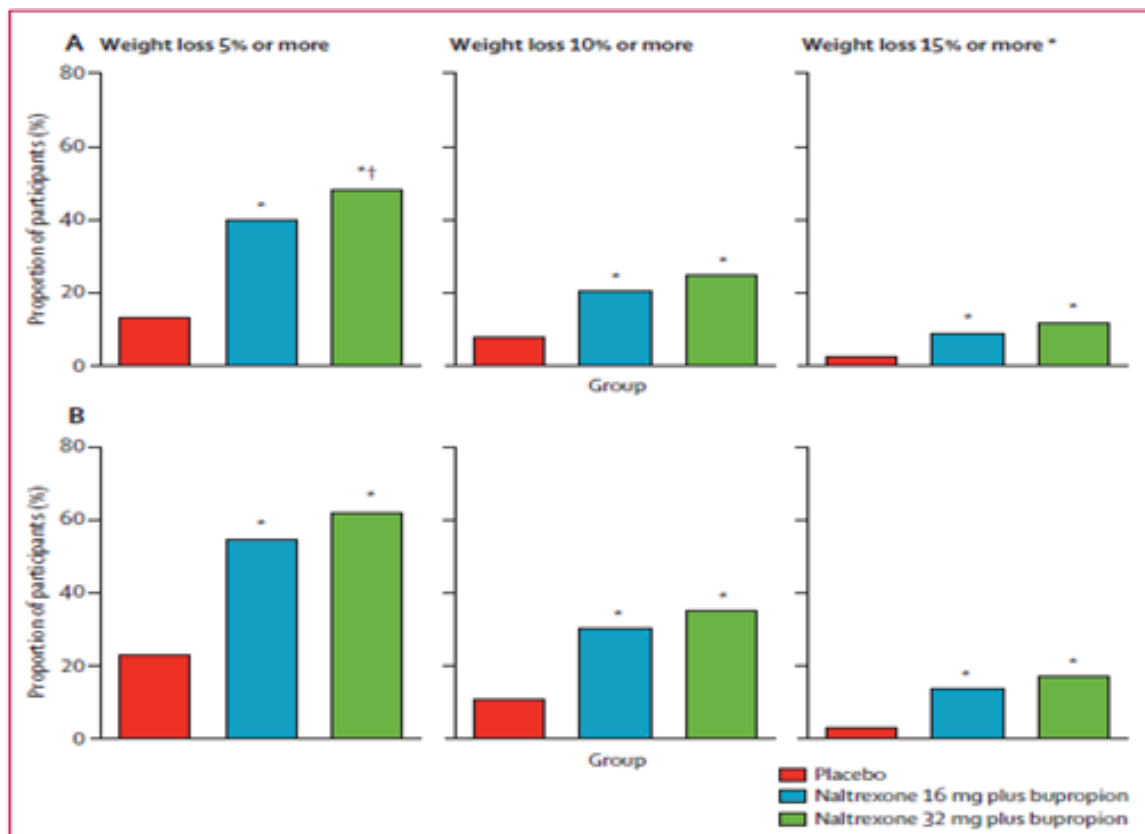


Figure 3: Proportion of participants who lost at least 5%, 10%, and 15% of baseline weight at week 56
 (A) Primary analysis population. (B) Participants who completed 56 weeks of treatment. * $p < 0.0001$ compared with placebo. † $p = 0.0099$ for naltrexone 32 mg plus bupropion compared with naltrexone 16 mg plus bupropion (exploratory analysis performed for primary analysis population only).

Bupropiona + Naltrexona (Contrave® nos EUA)

Apresentações disponíveis:

- Naltrexona 8 mg/ Bupropiona 90 mg
- Naltrexona 16 mg/ Bupropiona 180 mg
- Naltrexona 32 mg/ Bupropiona 360 mg

Bupropiona + Naltrexona no Brasil

PRESCRIÇÃO:

Para manipular:

1. Naltrexona SR 8 mg + Bupropiona SR 90 mg ----- 60 cáps

Tomar 01 comp via oral 1 ou 2x dia (às 10h00 e às 16h00)

Ou

1. Naltrexona SR 16 mg + Bupropiona SR 180 mg ----- 60 cáps

Tomar 01 comp via oral 1 ou 2 x dia (às 10h00 e às 16h00)



Dose máxima diária: 32 mg/360 mg

Atenção: Receita branca de controle especial

Lisdexanfetamina

Lisdexanfetamina (Venvanse®)

- Possui anel fenetilamínico semelhante ao presente nas drogas catecolaminérgicas
- Inibe a recaptação de dopamina e norepinefrina
- Aprovada para tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças a partir de 6 anos, adolescentes e adultos.
- Aprovado pelo FDA para o tratamento de transtorno de compulsão alimentar (TCA) desde 2015 – ANVISA ainda não aprovou
- Ação satisfatória no controle do impulso alimentar
- Excelente opção para quadros associados de TDAH + TCA com sobrepeso/obesidade
- Apresentações disponíveis
- Venvanse® 30 mg, 50 mg e 70 mg

O essencial em endocrinologia, Sales et al, 2016

Mecanismo de ação:

- Reduz a fome (ação anorexigênica)
- Controla a compulsão alimentar (ação no sistema de recompensa)
- Acelera o metabolismo (ação noradrenérgica)

Efeitos Colaterais

- Insônia
- Irritabilidade, nervosismo
- Agressividade
- Psicoses
- Aumento da pressão arterial e frequência cardíacas

ATENÇÃO: Perfil de adição (dependência e tolerância)



Contraindicações:

- Doença psiquiátrica
- Cardiopatas
- Hipertensão descontrolada
- Antecedente de dependência química
- Gestantes e lactantes

O essencial em endocrinologia, Sales et al, 2016

• PRESCRIÇÃO:

Nome: Venvanse

Quantidade e Apresentação: 1 cx

Form Farm: 30 mg

Posologia: Tomar 01 comp via oral pela manhã.

Sugestão: Começar com a dose de 30 mg e depois aumentar para 50 mg/dia

• **Atenção:** Receita Amarela tipo A

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA		IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE	ESPECIALIDADE FARMACÉUTICA
UF	NÚMERO		Nome:
	A		Qualidade e Apresentação:
Data ____ de ____ de ____		Paciente:	Farma/Farm. Conv. Unit. Postigo
Assinatura do Emissor		Endereço:	
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR		IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR	
Paciente:		Nome:	
Endereço:		Data:	
Identidade: Órgão Emissor Telefone:			
Dados da Gráfica: Nome - Endereço - CGC			

Inibidores de SGLT-2 (glicosúricos)

- Aprovados para tratamento da DM-2
- Causam eliminação de açúcar pelos rins, eliminando cerca de 60-75 gramas de glicose (240-300 kcal) por dia pela urina.
- Desta forma, apesar de não atuarem inibindo apetite nem acelerando o metabolismo, ajudam a negativar o saldo calórico diário.
- Dapagliflozina (Forxiga® 10 mg)
- 2. Empagliflozina (Jardiance® 10 mg e 25 mg)
- 3. Canagliflozina (Invokana® 100 mg e 300 mg)

Efeitos Colaterais:

- Infecção urinária
- Candidíase vaginal
- Discreto efeito diurético
- Mais sede, desidratação
- Leve queda da PA

Contraindicações:

- Histórico de infecção urinária de repetição
- Candidíase vaginal de repetição
- Gestantes e lactantes

O essencial em endocrinologia, Sales et al, 2016

PRESCRIÇÃO:

Uso oral

1. Forxiga 10 mg ----- 01 cx

Tomar 01 comp via oral 1x/dia pela manhã.

ou

1. Jardiance 10 mg ou 25 mg ----- 01 cx

Tomar 01 comp via oral 1x/dia pela manhã.

ou

1. Invokana 300 mg ----- 01 cx

Tomar 01 comp via oral 1xdia pela manhã.

ATENÇÃO: RECEITA BRANCA COMUM

Metformina

- Agente sensibilizador de insulina
- Aprovado para o tratamento de pré-diabetes e DM-2, isolado ou associado com outros medicamentos
- Perda de peso superior ao placebo, mas não superior a mudança de estilo de vida

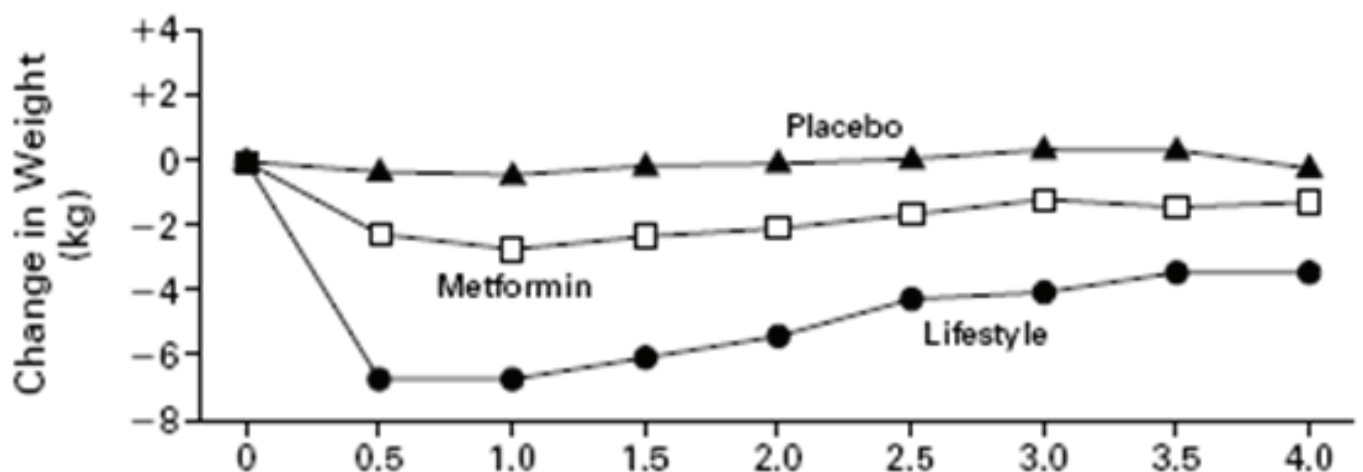
O essencial em endocrinologia, Sales et al, 2016

REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE INTERVENTION OR METFORMIN

N Engl J Med, Vol. 346, No. 6 February 7, 2002

MTF : -2,1kg

MEV: -5,6kg



Apresentações disponíveis:

- Metformina 500 mg e 850 mg
- Glifage XR 500 mg, 750 mg e 1000 mg

Efeitos colaterais:

- Náuseas
- Vômitos
- Diarreia

Contraindicações:

- Insuficiência renal
- Insuficiência hepática

PRESCRIÇÃO:

Uso oral

1. Glifage XR 500 mg ----- 01 cx

Na 1ª semana: Tomar 01 comp via oral 1x/dia pela manhã, após o café.

Na 2ª semana: Tomar 01 comp via oral 2x/dia pela manhã, após o café e jantar

Na 3ª semana: Tomar 01 comp via oral 3x/dia pela manhã, após café, almoço e jantar.

Dose máxima diária: 2000 mg/dia – 2550 mg/dia

ATENÇÃO: RECEITA BRANCA COMUM

Medicações anti-obesidade (MAOs) aprovadas (on-label)

MAOs aprovadas nos EUA (pelo FDA)

São 5:

1. Fentermina + Topiramato (Qsymia® ou Qnexa®)
2. Liraglutida 3,0 mg (Saxenda®)
3. Bupropiona + Naltrexona (Contrave®)
4. Orlistat (Xenical®)
5. Semaglutida 2,4 mg (Wegovy®)

Obs: Lorcasserina (Belviq®) – suspenso em 2020 pelo FDA*

Shi et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet, Dec 2021

MAOs aprovadas no Brasil (pela ANVISA)

São 4:

1. Sibutramina (Sibus®, Biomag®)
2. Liraglutida 3,0 mg (Saxenda®)
3. Orlistat (Orlipid®, Lipiblock®, Xenical®)
4. Bupropiona + Naltrexona (liberada pela ANVISA no dia 20/12/21)

Obs: Lorcasserina (Belviq®) – suspenso em 2020 pela ANVISA*

Potência comparativa das Medicações Anti-Obesidade (MAOs)

Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials

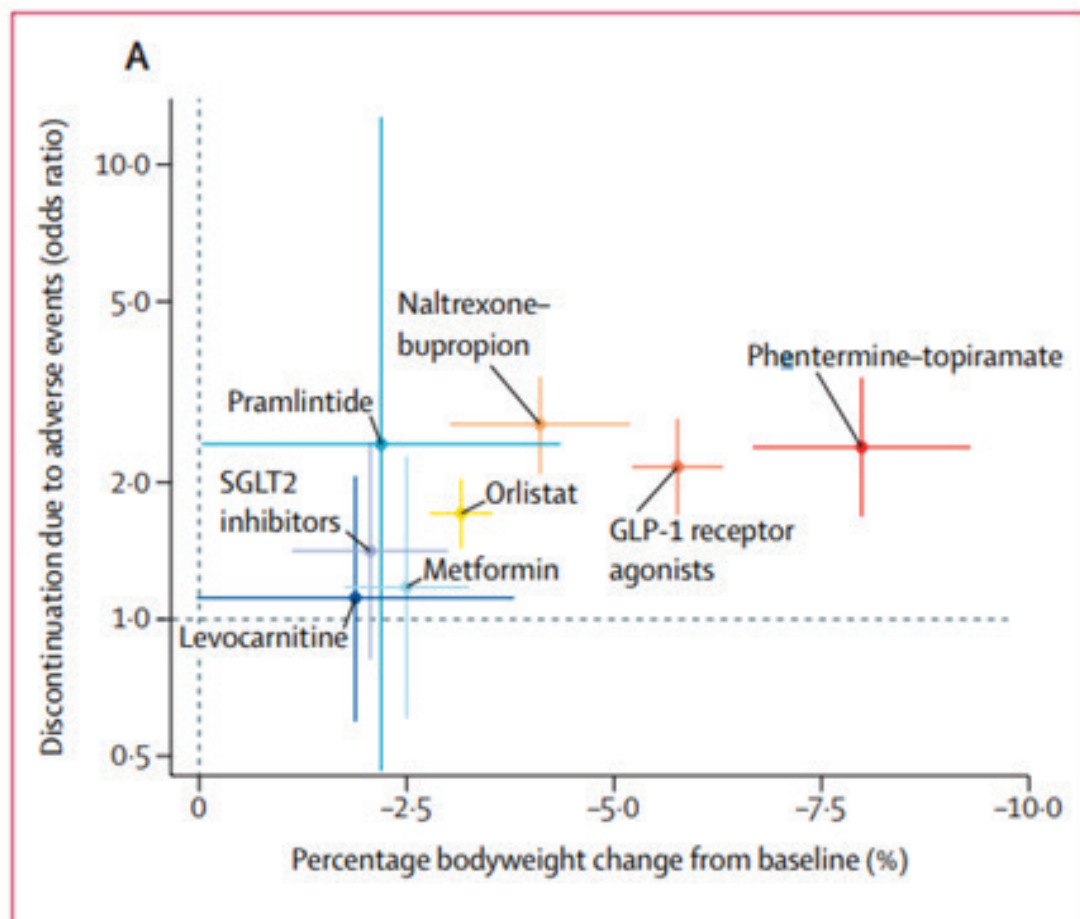


Qingyang Shi*, Yang Wang*, Qiukui Hao, Per Olav Vandvik, Gordon Guyatt, Jing Li, Zhe Chen, Shishi Xu, Yanjiao Shen, Long Ge, Feng Sun, Ling Li, Jiajie Yu, Kailei Nong, Xinyu Zou, Siyi Zhu, Cong Wang, Shengzhao Zhang, Zhi Qiao, Zhongyu Jian, Ya Li, Xinyi Zhang, Kerun Chen, Furong Qu, Yuan Wu, Yazhou He, Haoming Tian, Sheyu Li

The Lancet, Dec 8, 2021

	Benefit outcomes				
	Percentage bodyweight change from baseline, MD (95% CI)	Participants with bodyweight reduction ≥5%, OR (95% CI)	Participants with bodyweight reduction ≥10%, OR (95% CI)	Quality-of-life score, SMD (95% CI)	Depression symptom score, SMD (95% CI)
Phentermine-topiramate	-7.97 (-9.28 to -6.66)	8.02 (5.24 to 12.27)	9.74 (5.95 to 15.94)	0.42 (0.19 to 0.65)	-0.17 (-0.59 to 0.26)
GLP-1 receptor agonists	-5.76 (-6.30 to -5.21)	6.33 (5.00 to 8.00)	7.83 (5.89 to 10.40)	0.29 (0.15 to 0.43)	-0.08 (-0.36 to 0.20)
Naltrexone-bupropion	-4.11 (-5.19 to -3.02)	5.04 (3.50 to 7.27)	5.19 (3.33 to 8.08)	0.36 (0.18 to 0.54)	0.19 (-0.06 to 0.45)
Orlistat	-3.16 (-3.53 to -2.78)	2.73 (2.32 to 3.22)	2.43 (1.94 to 3.04)	0.15 (-0.24 to 0.53)	-0.04 (-0.75 to 0.66)
Metformin	-2.50 (-3.25 to -1.74)	2.10 (1.13 to 3.91)	2.11 (0.85 to 5.24)
SGLT2 inhibitors	-2.07 (-3.01 to -1.13)	2.88 (1.69 to 4.90)	0.96 (0.26 to 3.58)
Pramlintide	-2.19 (-4.36 to -0.03)	2.24 (0.97 to 5.14)	3.21 (0.99 to 10.45)
Levocarnitine	-1.88 (-3.80 to 0.04)

Drug effect for GLP-1 receptor agonists					
Semaglutide	-11.41 (-12.54 to -10.27)	9.82 (7.09 to 13.61)	13.32 (9.94 to 17.83)	0.27 (0.08 to 0.46)	--
Liraglutide	-4.68 (-5.30 to -4.06)	4.91 (3.78 to 6.38)	4.80 (3.60 to 6.41)	0.32 (0.08 to 0.56)	-0.08 (-0.36 to 0.20)
Exenatide	-3.72 (-4.82 to -2.62)	2.86 (1.27 to 6.47)	3.12 (1.17 to 8.32)	--	--



Naltrexona + bupropiona foi a medicação mais associada à descontinuação por efeitos colaterais, seguida de fentermina + topiramato, análogos de GLP-1 e orlistat

Conclusão do estudo

- Droga mais potente estudada até o momento: Semaglutida 2,4 mg/sem
- Segunda droga mais potente: Fentermina + Topiramato
- Terceira droga mais potente: Liraglutida 3,0 mg
- Bupropiona + Naltrexona foi a droga mais associada a efeitos colaterais

Atenção: Taxa de resposta muito variável na prática clínica, de acordo com a individualidade de cada paciente

Shi et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet, Dec 2021

A escolha das Medicações Anti-Obesidade (MAOs)

Escolhendo o medicamento na prática

- Qual é a droga primeira escolha para tratamento da obesidade?
- Ausência de Guideline/diretriz orientadora
- Decisão individualizada caso a caso
- Taxa de resposta muito variável para cada paciente
- Esteja disposto a testar!!!
- Paciente hiperfágico:
 - Sibutramina
 - Liraglutida
 - Outros análogos (Semaglutida/Dulaglutida)
- Paciente beliscador (comer emocional ou por prazer):
 - Sibutramina
 - ISRS (Fluoxetina/Sertralina)
 - Bupropiona (com ou sem naltrexona)
 - Topiramato
- Paciente compulsivo (episódios de compulsão ou TCA):
 - Topiramato (doses maiores – 100 mg)
 - Venvanse (50 mg ou 70 mg)
 - Bupropiona (com ou sem naltrexona)
 - ISRS (Fluoxetina ou Sertralina)

- Paciente comedor noturno:
 - ISRS (Fluoxetina/Sertralina) – boas evidências com sertralina
 - Bupropiona (com ou sem naltrexona)
 - Topiramato

Paciente com transtornos alimentares:

- Bulimia Nervosa:
 - Fluoxetina doses elevadas (até 60 mg/dia)
- Transtorno de Compulsão Alimentar:
 - Topiramato (doses maiores – 100 a 200 mg/dia)
 - Venvanse (50 mg ou 70 mg)
 - Bupropiona (com ou sem naltrexona)
 - ISRS (Fluoxetina ou Sertralina)

Abordagem interdisciplinar SEMPRE: Médico + Psicólogo + Nutrição comportamental

Fazendo associações medicamentosas

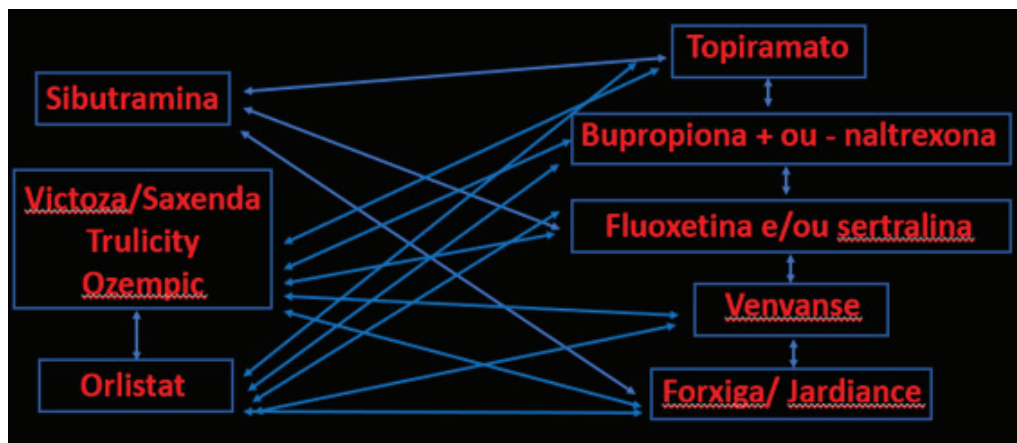
Associações medicamentosas

- Potencializam muito o efeito na perda de peso
- Devem ser sempre consideradas no tratamento medicamentoso da obesidade
- Tratamento medicamentoso da obesidade é uma arte:
- Se a primeira opção não surtiu o efeito desejado, associe ou troque
- Nunca desista do seu paciente

“A flexibilidade alcança resultados. Se o que você fez não levou ao resultado desejado, continue variando até que possa alcançar a resposta.”

Os 10 mandamentos da consulta de obesidade de sucesso. Mandamento nº 9

Associações duplas mais comuns na prática



O que não fazer:

Evitar:

- Associação de drogas simultâneas noradrenérgicas e dopaminérgicas
- Sibutramina + Bupropiona
- Sibutramina + Venvanse
- Bupropiona + Sibutramina
- Bupropiona + Venvanse

Associações duplas mais comuns

- Sibutramina + Topiramato (Qsymia nos EUA)
- Saxenda/Trulicity/Ozempic + ISRS
- Saxenda/Trulicity/Ozempic + Topiramato
- Saxenda/Trulicity/Ozempic + Orlistat
- Bupropiona (+ ou - naltrexona) + Topiramato
- Bupropiona (+ ou - naltrexona) + ISRS

Associações triplas

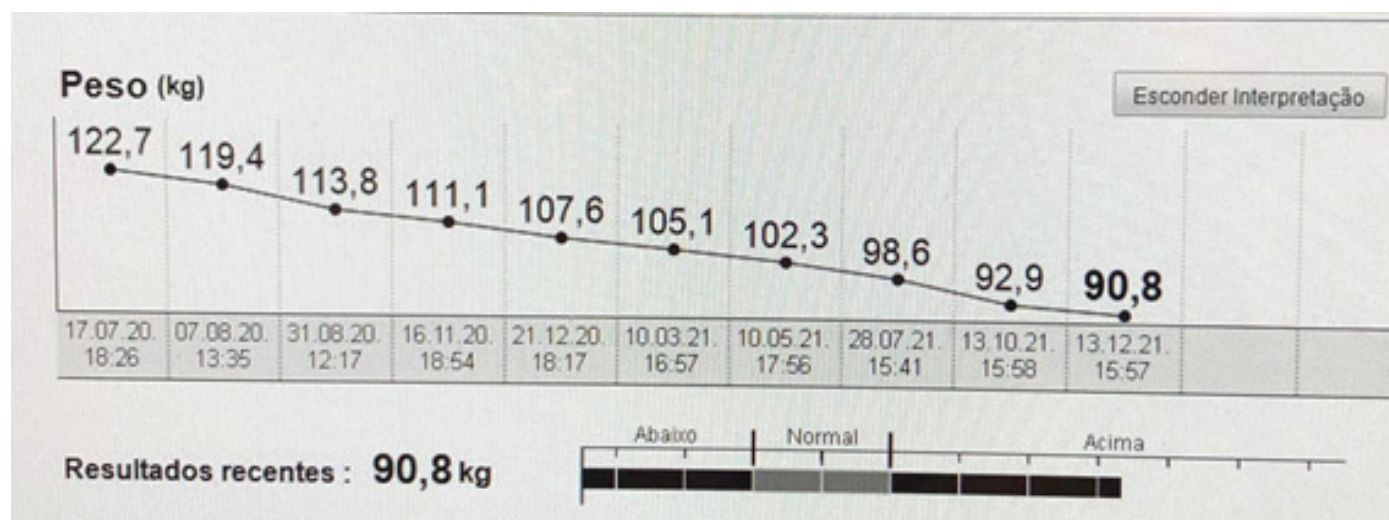
- Sibutramina + Topiramato + Orlistat
- Saxenda/Trulicity/Ozempic + ISRS + Orlistat
- Saxenda/Trulicity/Ozempic + Topiramato + Orlistat
- Saxenda/Trulicity/Ozempic + Topiramato + Venvanse

Paciente feminino, 19 anos

Venvanse 50 mg + Topiramato 100 mg



Paciente feminino, 38 anos, reganho de peso pós-bariátrica



“Respeitada a ética e a ciência, conhecendo as interações farmacológicas devidas e mantendo um olhar atento, acessível e cuidadoso, tudo é possível para maximizar as chances de resultado do seu paciente.”

”

Perspectivas de novas Medicações

FUTURAS MEDICAÇÕES

- Tirzepatida
 - Co-agonista do receptor de GLP-1 e GIP
 - Estudo de fase III em obesidade, com 15-40% dos pacientes perdendo > 15% do peso inicial versus 9% dos pacientes no grupo semaglutida 1 mg
 - Ainda não há estudos comparando a tirzepatida com a semaglutida 2,4 mg/semana
 - Doses estudadas: 10 mg e 15 mg, via subcutânea, 1 x semana
- Cagrinlitide + Semaglutida
 - Cagrinlitide é um análogo de amilina, hormônio co-secretado com a insulina pelo pâncreas
 - Essa combinação está em fase de desenvolvimento
 - Resultados animadores: 17% de perda de peso em 20 semanas, sem qualquer orientação à mudança de estilo de vida
- Setmelanotida
 - Agonista do receptor MC4 (MC4R), ativado pelos neurônios anorexigênicos POMC/CART do núcleo arqueado do hipotálamo
 - Já aprovado para o tratamento de obesidade de causas genéticas
 - Precisa ser estudada a sua aplicação para outras situações de tratamento

Müller et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nature Reviews, Nov 2021

**Parabéns! Você
agora é um PES
(Profissional
Emagrecedor de
Sucesso).**

**Muita gratidão
pela companhia
e confiança
ao longo dessa
formação.**

