




A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

NOVAS ABORDAGENS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF OBESITY

¹ Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal

Ana Patrícia Silva^{1*}  ; Maria João Campos¹  ; Angelina Pena¹ 

RESUMO

A obesidade é uma doença crónica e prevalente caracterizada pelo excesso de tecido adiposo. Além das repercussões na qualidade de vida, aumenta o risco de agravamento e desenvolvimento de várias outras patologias. Assim, torna-se imprescindível a adoção de um tratamento eficaz com uma abordagem multifatorial. A primeira intervenção no tratamento da obesidade envolve medidas não farmacológicas. Porém, quando não são alcançados resultados satisfatórios é necessária a introdução da terapêutica farmacológica, avaliando o risco-benefício do fármaco em função do doente. O número de fármacos disponíveis atualmente para o tratamento desta patologia é escasso, mas começam a ser aprovadas algumas alternativas eficazes, não deixando de ser crucial a investigação e desenvolvimento de novas moléculas que promovam inovação nesta área terapêutica. O conhecimento da ação destes fármacos pelos profissionais de saúde não médicos, nomeadamente, pelos nutricionistas é fundamental para o sucesso da abordagem multidisciplinar ao doente, pelo que se apresenta uma revisão desses mesmos fármacos, os seus mecanismos e os cuidados a considerar sobre a forma de árvore de decisão.

PALAVRAS-CHAVE

Fármacos, Obesidade, Perda de peso, Tratamento farmacológico

ABSTRACT

Obesity is a chronic and prevalent disease that is characterized by the excess of adipose tissue. Besides its repercussions on the quality of life, it increases the risk of aggravation and development of several other pathologies. Therefore, it is essential to adopt an effective treatment with a multifactorial approach. The first intervention in the treatment of obesity involves non-pharmacological measures. However, when the desired results are not achieved it is necessary to introduce pharmacological therapy, evaluating the risk-benefit of the drug taking into account the patient's needs. Furthermore, currently, the number of drugs available for the treatment of this pathology is scarce, making it crucial to research and develop new molecules that promote innovation in this therapeutic area. Knowledge of the action of these pharmaceuticals by non-medical health professionals, namely, nutritionists is crucial for the success of the multidisciplinary approach to the patient, and so it is presented a review of those same pharmaceuticals, their mechanisms and the care to considerate.

KEYWORDS

Drugs, Obesity, Loss weight, Pharmacological therapy

INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública complexo. É uma doença crónica e com causas multifatoriais que afeta, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças (1, 2). Em Portugal, estima-se que 1 em cada 5 adultos possuam excesso de peso e que 1 em cada 2 adultos têm obesidade (2). Não existe uma causa isolada que explique a etiologia da obesidade, pelo que esta patologia pode resultar de vários fatores entre os quais genéticos, ambientais, metabólicos e comportamentais (3). Sabe-se que a obesidade é responsável pelo aumento do risco de

inúmeras doenças, nomeadamente, hipertensão arterial, apneia do sono, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e vários tipos de cancro (2, 4). Neste sentido, possui um impacto económico significativo, tendo em consideração que o tratamento destas comorbilidades representa 10% das despesas em Portugal (2).

Assim, devido à elevada prevalência e ao impacto substancial desta patologia na qualidade de vida, torna-se essencial que o tratamento seja sustentado por uma abordagem multidisciplinar. Devido aos resultados promissores de ensaios clínicos com novos fármacos na perda de peso corporal, a terapêutica farmacológica tornou-se num recurso mais frequente. Deste modo,

*Endereço para correspondência:

Ana Patrícia Silva
Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra,
Polo das Ciências da Saúde,
Azinhaga de Santa Comba,
3000-548 Coimbra, Portugal
anapatriasilva2000@gmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 23 de setembro
de 2023

Aceite a 20 de dezembro de 2024

este artigo tem como objetivo primordial sistematizar os fármacos aprovados para o tratamento da obesidade, assim como evidenciar em que situações esta terapêutica deve ser aconselhada, e quais os cuidados a ter e respetivos efeitos secundários.

METODOLOGIA

A elaboração deste artigo contou com uma pesquisa centralizada na *Pubmed*, *Web of Science* e *Google Scholar* entre janeiro e julho de 2023. Foram selecionados apenas artigos dos últimos 10 anos e com quartil Q1, à exceção de 3 artigos que foram considerados pela relevância da informação. Numa fase inicial, foi realizada uma pesquisa geral do tema utilizando os seguintes termos: “obesity”, “weight loss”, “treatment”. Posteriormente, foi adicionado aos termos anteriores, o indicador boleado AND e os termos “orlistat”, “naltrexone/bupropion”, “liraglutide”, “semaglutide”, “new drugs”. Adicionalmente, também foram pesquisadas informações no site da Organização Mundial de Saúde, Direção-Geral da Saúde (DGS), *European Food Safety Authority* (EFSA), *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) e *Infarmed*.

Com base nesta recolha bibliográfica, elaborou-se uma árvore de decisão para gestão do tratamento do excesso de peso pelos nutricionistas.

Abordagem Multidisciplinar no Tratamento da Obesidade

A primeira linha no tratamento da obesidade, assenta na mudança do estilo de vida, nomeadamente na adoção de hábitos alimentares mais saudáveis e menos calóricos e na prática regular de atividade física. (5,6) Complementarmente, podem ser recomendados suplementos alimentares que contenham ingredientes que atuem na regulação do apetite, como o glucomanano (7). Contudo, quando as intervenções não farmacológicas não atingem reduções de 5-10% do peso corporal em um período de 6 meses, é necessária complementar o tratamento com terapêutica farmacológica (5, 8).

Uma abordagem farmacológica exige critérios específicos, nomeadamente, índice de massa corporal (IMC) superior ou igual a 30 kg/m² ou 27 kg/m² com comorbilidades associadas ao excesso de peso. Além disso, é imprescindível a avaliação individualizada do risco-benefício do fármaco em função das características e necessidades do doente (4, 5). Após 3 meses de tratamento, a eficácia da terapêutica deve ser avaliada e se não se verificar uma perda superior a 5% em pessoas com diabetes e superior a 3% em pessoas sem diabetes, a terapêutica deve ser alterada ou descontinuada (5). Para melhor visualização da abordagem a realizar no indivíduo com excesso de peso para apoio à prática dos nutricionistas (Figura 1).

Terapêutica Farmacológica

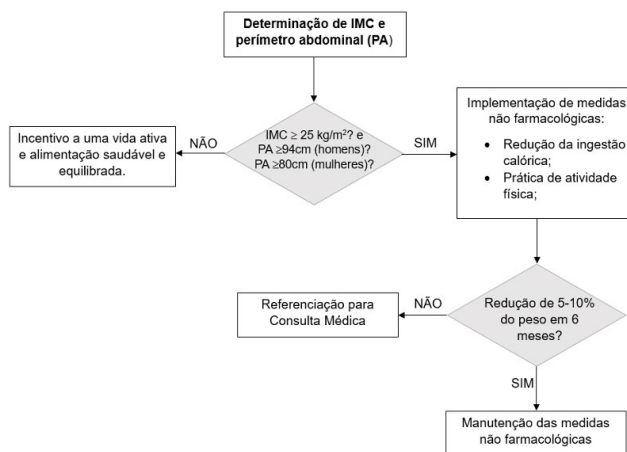
Em Portugal, a variedade de opções terapêuticas para o tratamento da obesidade é bastante limitada. Atualmente, apenas se encontram disponíveis no mercado três fármacos: o orlistato, a naltrexona/bupropiom e o liraglutido (Tabela 1). No entanto, é relevante mencionar que fármacos como o setmelanotido e a tirzepatida estão aprovados pelas entidades reguladoras, embora ainda não estejam disponíveis para utilização em Portugal. Em reação ao semaglutido, este está comercializado em Portugal para o tratamento da diabetes, porém é utilizado para o tratamento da obesidade como *off label*.

Orlistato

O orlistato é um potente inibidor seletivo das lipases pancreáticas e gástricas, que possui a capacidade de se ligar covalentemente ao local

Figura 1

Sugestão de árvore de decisão para a abordagem terapêutica do excesso de peso e obesidade pelos nutricionistas (5)



IMC: Índice de Massa Muscular
PA: Perímetro Abdominal

ativo das lipases o que provoca a inibição da hidrólise e absorção da gordura, sendo esta eliminada por via fecal. Deste modo, a incidência de efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas, fezes oleosas e fétidas e necessidade urgente de evacuação é bastante comum. É de realçar que, devido ao mecanismo de ação deste fármaco, por vezes, a absorção de vitaminas lipossolúveis fica comprometida e é necessário suprimir esta falha com suplementos alimentares multivitamínicos. Além disso, apesar de menos frequente, a toma do orlistato está associada a cefaleias e nasofaringites (9-11). Este fármaco encontra-se comercializado na forma de comprimido em duas dosagens: 120 mg como medicamento sujeito a receita médica (MSRM) e 60 mg como medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM). Relativamente à posologia, deve ser tomado 120 mg antes, durante ou após as três principais refeições (11). A sua eficácia e segurança foi comprovada pelo estudo XENDOS (10).

Naltrexona/Bupropiom

A associação naltrexona/bupropiom é outra opção farmacológica disponível em Portugal para o tratamento da obesidade. Em termos farmacológicos, o bupropiom é um inibidor da recaptção da dopamina/noradrenalina indicado no tratamento da cessação tabágica e da depressão. A naltrexona é um antagonista dos recetores opioides com ação no tratamento de dependências de álcool e opioides (12). Esta associação encontra-se comercializada na forma de comprimido de libertação prolongada com 8 mg de cloridrato de naltrexona e 90 mg de cloridrato de bupropiom, sendo necessário um incremento progressivo da dose nas primeiras 4 semanas de tratamento (12, 13). Esta terapêutica, através de 4 ensaios clínicos (COR-I, COR-II, COR-diabetes e COR-BMOD) revelou percentagens de perda de peso até 8,2% em comparação com o placebo e, também, melhorias a nível da qualidade de vida e nos fatores de risco (14-17). No que diz respeito aos efeitos adversos, estes são, geralmente, transitórios, manifestam-se, maioritariamente, na etapa da titulação da dose, e consistem em náuseas, dores de cabeça e obstipação (12,14-17).

Liraglutido

Outro fármaco disponível para o tratamento desta patologia é o liraglutido, um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). Por atuar como incretina e estimular a libertação de insulina, primeiramente foi aprovado, em doses mais baixas para o tratamento da diabetes tipo 2.

Tabela 1

Fármacos comercializados em Portugal (11, 12, 18)

FÁRMACO	ORLISTATO	NALTREXONA/BUOPROPRIOM	LIRAGLUTIDO
Mecanismo de ação	Inibidor Seletivo das lipases pancreáticas e gástricas	Bupropioma: Inibidor da recaptção de dopamina e noradrenalina Naltrexona: Antagonista dos recetores opioides	Análogo GLP-1
Dose/Posologia	120 mg (MSRM) 60 mg (MNSRM) 120 mg antes, durante ou após 3 principais refeições	8 mg/ 90 mg 2 comprimidos de manhã e 2 comprimidos à noite	3 mg Todos os dias
Via de administração	Oral	Oral	Subcutânea
Titulação da dose	Não aplicável	Semana 1: 1 comprimido de manhã Semana 2: 1 comprimido de manhã e 1 comprimido à noite Semana 3: 2 comprimidos de manhã e 1 comprimido à noite Semana 4: 2 comprimidos de manhã e 2 comprimidos à noite	Semana 1: 0,6 mg Semana 2: 1,2 mg Semana 3: 1,8 mg Semana 4: 2,4 mg Semana 5: 3 mg
Evolução da Terapêutica	Após 12 semanas se não se verificar uma redução de 5% do peso, a terapêutica deve ser descontinuada	Após 16 semanas se não se verificar uma redução de 5% do peso, a terapêutica deve ser descontinuada	Após 12 semanas se não se verificar uma redução de 4% do peso, a terapêutica deve ser descontinuada
Efeitos Adversos	Fezes aquosas, oleosas e fétidas, diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis	Dores de cabeça, tonturas, obstipação, náuseas, vômitos	Náuseas, vômitos, pancreatite

GLP-1: Glucagon-1

MSRM: Medicamento sujeito a receita médica

MNSRM: Medicamento não sujeito a receita médica

No entanto, por regular o apetite e promover a saciedade, foi aprovado pela EMA e pela FDA para o tratamento da obesidade (5, 18).

Este fármaco possui cerca de 97% de semelhança com o peptídeo fisiológico e uma maior capacidade de resistência à enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), o que lhe confere um tempo de semi-vida de 13 horas que permite uma administração por via subcutânea uma vez por dia (19).

Nas primeiras semanas de tratamento, aquando da titulação da dose, podem surgir sintomas gastrointestinais como náuseas, diarreia, vômitos. Com maior gravidade, foram ainda reportados casos de pancreatite (19, 20).

Uma outra vantagem desta terapêutica é que está aprovada para adolescentes com idade superior ou igual a 12 anos com IMC superior a 30 kg/m², de acordo com os valores de referência internacional ou peso corporal superior a 60 kg (18).

Semaglutido

Tal como o liraglutido, o semaglutido, também um análogo GLP-1, foi primordialmente aprovado tanto pela FDA como pela EMA para o tratamento da diabetes tipo 2. No entanto, pela capacidade de atuar no núcleo arqueado evidenciou efeitos na diminuição da ingestão alimentar e no aumento da saciedade (21). Deste modo, para estudar a eficácia e a segurança do semaglutido no tratamento da obesidade foi realizado o estudo STEP que engloba vários ensaios clínicos, os quais evidenciaram que cerca de 83,5% dos participantes perderam 5% ou mais de peso, 66,1% perderam 10% ou mais e 47,9% perderam 15% ou mais (22-25). Assim, em 2021 foi aprovado pela FDA e em 2022 pela EMA, o semaglutido na dose 2,4 mg com a indicação de perda e manutenção do peso (21, 26).

Devido ao facto deste fármaco ter uma reduzida depuração renal e afinidade para se ligar à albumina, possui um tempo de semi-vida de cerca de 155 a 184 horas, o que permite que a administração seja realizada semanalmente por via subcutânea (21). Predominantemente, os efeitos adversos que podem surgir são gastrointestinais como náuseas, obstipação, diarreia. Assim, de forma a contorná-los, deve-se titular a dose no seguinte esquema: semana 1 a 4 - 0,25 mg; semana 5 a 8 - 0,5 mg; semana 9 a 12 - 1,7 mg e a partir das 16 semanas - 2,4 mg que corresponde à dose de manutenção (26).

De modo a comparar o semaglutido com o liraglutido, foi realizado

o estudo STEP-8 que provou que, efetivamente, o semaglutido apresenta percentagens de perda de peso superiores em comparação com o liraglutido. Além de que, pela administração semanal, promove uma maior adesão à terapêutica (27).

Setmelanotido

A aprovação em 2021 pela EMA do setmelanotido, um agonista dos recetores 4 da melanocortina (MC4R) representa mais uma potencial alternativa no tratamento da obesidade de etiologia genética. Este fármaco está indicado para indivíduos com mutações no gene da leptina, propriomelanocortina (POMC) e síndrome de *Bardet-Biedl*. A posologia deste fármaco varia consoante a indicação, no entanto, a dose máxima é de 3 mg administrado por via subcutânea (28).

Tirzepatida

A tirzepatida é um agonista dos recetores GLP-1 e dos recetores do peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) que foi aprovado em 2022 tanto pela EMA como pela FDA com a indicação de adjuvante da dieta e controlo glicémico em adultos com diabetes tipo 2. Contudo, este fármaco evidenciou ter a capacidade de se ligar aos recetores GLP-1 e GIP presentes em zonas do cérebro importantes na regulação do apetite (29). Neste sentido, foi realizado o estudo SURMONT-2 que revelou reduções de 5% do peso corporal em 79% dos indivíduos com a administração de uma dose de 10 mg e em 83% dos indivíduos com a administração de uma dose de 15 mg. Além disso, a perda de peso evidenciou um aumento na qualidade de vida e melhoria dos fatores de risco cardiovascular. No que diz respeito aos efeitos adversos, tal como nos análogos dos recetores GLP-1, os mais frequentemente observados consistem em vômitos, náuseas e diarreia (30).

Fármacos em Investigação

Efetivamente, a pesquisa constante de novos medicamentos é fundamental para tentar contornar as limitações em termos de eficácia e efeitos secundários da terapêutica já disponível.

Recentemente, a associação cagrilintida 2,4 mg que se trata de um análogo da amilina de ação prolongada com o semaglutido 2,4 mg evidenciou, num estudo de fase 2, resultados bastante promissores. O ensaio clínico demonstrou que a associação leva a uma redução de peso de -15,6%, uma percentagem muito superior à dos fármacos

em monoterapia (-5,1% com semaglutido e -8,1% com cagrilintida). Além disso, revelou ter um perfil de segurança aceitável, sendo observados efeitos gastrointestinais no momento do doseamento da dose. Contudo, esta associação ainda carece de estudos de eficácia e segurança (31, 32). Além desta associação, também a retatrutida tem sido apontada como o novo fármaco revolucionário no controlo de peso. Esta molécula trata-se de um agonista dos recetores GLP-1, GIP e glucagon que, pelo facto de ter um tempo de semi-vida de 6 dias permite uma administração semanal. Num ensaio de fase 2 aleatorizado e controlado por placebo demonstrou que após 48 semanas cerca de 64 a 100% dos participantes do grupo retatrutida perderam cerca de 5 % do peso corporal em comparação com 27% do grupo placebo. Sendo que na dose de 12 mg de retatrutida cerca de 26% dos participantes obtiveram perdas de peso de 30% ou mais. Relativamente aos efeitos adversos, os mais frequentemente descritos foram alterações gastrointestinais como diarreia, náuseas, vômitos e obstipação (33).

ANÁLISE CRÍTICA

Em suma, o tratamento desta patologia assenta em diferentes intervenções consoante a necessidade individualizada do doente. Primeiramente, devem ser adotadas mudanças no estilo de vida, as quais implicam uma alimentação com restrição calórica e uma prática regular de atividade física. Porém, em determinadas situações, é essencial complementar com terapêutica farmacológica. Relativamente aos fármacos comercializados em Portugal, apesar de farmacologicamente distintos, tanto o orlistato, como a naltrexona/bupropiom e o liraglutido evidenciaram segurança e eficácia na redução do peso e na melhoria da qualidade de vida e dos fatores de risco. A metformina, apesar de pertencer à classe dos anti-diabéticos orais, também é utilizada no tratamento da obesidade. Vários estudos clínicos evidenciaram que este fármaco leva perdas de 2,23 kg em comparação com o placebo (34). O semaglutido na dose 2,4 mg é apontado como o fármaco revolucionário no tratamento da obesidade, pelas percentagens elevadas de perda de peso e pela simplicidade do esquema terapêutico que motiva uma maior adesão à terapêutica. No que diz respeito ao tratamento da obesidade com etiologia genética, o setmelanotido emergiu como uma opção terapêutica promissora. No entanto, para a obtenção de resultados consistentes a longo prazo é imprescindível a manutenção das medidas não farmacológicas, nomeadamente o acompanhamento pelo nutricionista de forma a garantir um plano alimentar de acordo com as necessidades do doente. Também é fundamental a intervenção do farmacêutico na promoção de hábitos saudáveis e na literacia da população relativamente aos efeitos adversos, interações e posologia da terapia farmacológica. Por estas razões, e dada a constante atualização da gestão da obesidade, a existência de ferramentas de suporte a profissionais de saúde é fundamental para o sucesso da intervenção que se pretende multidisciplinar.

Realça-se a importância da contínua investigação de novas moléculas mais potentes, bem toleradas e que apresentem melhor perfil de segurança.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

APS: Redação; MJC: Redação e revisão; AP: Revisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Profissionais de Saúde | Dia Mundial da Obesidade [Internet]. [cited 2023 Apr 15]. Available from: <https://pt.worldobesityday.org/healthcare-professionals>.
2. PROGRAMA NACIONAL PARA A PROMOÇÃO DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL 2022-2030 [Internet]. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2022. 1–112 p. Available from: www.dgs.pt.
3. Lau DCW, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: The Science of Obesity [Internet]. Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/science>.
4. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity : Report 2022. World Health Organization; 2022. 1–206 p.
5. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* [Internet]. 2015 Dec 1;8(6):402–424. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/442721>.
6. Camolas J, Gregório MJ, Sousa SM de, Graça P. OBESIDADE: OTIMIZAÇÃO DA ABORDAGEM TERAPÉUTICA NO SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE. Lisboa: Direção Geral de Saúde. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável; 2017. 1–66 p.
7. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to konjac mannan (glucomannan) and reduction of body weight (ID 854, 1556, 3725), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 1559), maintenance of normal blood glucose concentration. *EFSA Journal* [Internet]. 2010 Oct;8(10):1798. Available from: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2010.1798>.
8. World Gastroenterology Organisation. WGO Practice Guidelines: obesidade [Internet]. World Gastroenterology Organisation; 2011. 1–16 p. Available from: <http://www.iaso.org/publications/world->
9. Sumithran P, Proietto J. Benefit-Risk Assessment of Orlistat in the Treatment of Obesity. *Drug Saf* [Internet]. 2014 Aug 27;37(8):597–608. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-014-0210-7>.
10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. XENICAL in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care*. 2004 Jan 1;27(1):155–161.
11. INFARMED I.P. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: XENICAL 120 mg cápsulas [Internet]. 1998 [cited 2023 Jun 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_pt.pdf.
12. INFARMED I.P. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Mysimba 8 mg/90 mg comprimidos de libertação prolongada [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_pt.pdf.
13. Yanovski SZ, Yanovski JA. Naltrexone Extended-Release Plus Bupropion Extended-Release for Treatment of Obesity. *JAMA*. 2015 Mar 24;313(12):1213.
14. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2010 Aug;376(9741):595–605. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610608884>.
15. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* [Internet]. 2013 May 20;21(5):935–943. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.20309>.
16. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an Adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity* [Internet]. 2011 Jan;19(1):110–120. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2010.147>.
17. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of Naltrexone Sustained-Release/Bupropion Sustained-Release Combination Therapy on Body Weight and Glycemic Parameters in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Dec 1;36(12):4022–4029. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/36/12/4022/33232/Effects-of-Naltrexone-Sustained-Release-Bupropion>.

18. INFARMED I.P. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Saxenda 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf.
19. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* [Internet]. 2015 Oct 1;35(10):926–934. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1639>.
20. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jul 2;373(1):11–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411892>.
21. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 Apr 1;33(3):159–166. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173821001584>.
22. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA* [Internet]. 2021 Apr 13;325(14):1414. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777886>.
23. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2021 Mar 13;397(10278):971–984. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621002130>.
24. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA* [Internet]. 2021 Apr 13;325(14):1403. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777025>.
25. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Mar 18;384(11):989–1002. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2032183>.
26. INFARMED I.P. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO-Wegovy 2,4 mg FlexTouch solução injetável em caneta pré-cheia [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pt.pdf.
27. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes. *JAMA* [Internet]. 2022 Jan 11;327(2):138. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787907>.
28. INFARMED I.P. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO-IMCIVREE 10 mg/ml solução injetável [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_pt.pdf.
29. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the <sc>SURMOUNT</sc> clinical development program. *Obesity* [Internet]. 2023 Jan 7;31(1):96–110. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.23612>.
30. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2023 Jun; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362301200X>.
31. Apovian CM, McDonnell ME. CagriSema and the link between obesity and type 2 diabetes. *The Lancet* [Internet]. 2023 Jun; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623012916>.
32. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2-4 mg with once-weekly semaglutide 2-4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. 2023 Jun; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623011637>.
33. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*. 2023 Aug 10;389(6):514–526.
34. Igel LI, Sinha A, Saunders KH, Apovian CM, Vojta D, Aronne LJ. Metformin: an Old Therapy that Deserves a New Indication for the Treatment of Obesity. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2016 Apr 18;18(4):16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-016-0568-3>.