

Consenso ibérico sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad en el paciente adulto: Posicionamiento de las Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio de la Obesidad (SEEDO-SPEO) 2018

Autores: Albert Lecube 1, Paula Freitas 2, Susana Monereo 3, Selma Souto 4, Francisco Tinahones 5

Afiliación:

1 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Grupo de Investigación en obesidad, diabetes y metabolismo (ODIM), Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida). Universitat de Lleida (UdL). España. CIBERdem (CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas, ISCIII).

2 Centro Hospitalar São João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. I3S Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, UP. Portugal.

3 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

4 Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga. Portugal.

5 Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Clínico Virgen de la Victoria. CIBERobn (CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, ISCIII), Universidad de Málaga. España.

Autor de correspondencia:

Email: ✉ alecube@gmail.com.

Palabras: 4650 palabras

Tablas: 3

Figuras: 1

Conflictos de interés: Albert Lecube ha colaborado con Novo Nordisk Pharma SA (reuniones de expertos y ensayos clínicos, conferencias) y Laboratorios Farmacéuticos Rovi SA (reuniones de expertos y conferencias).

INTRODUCCIÓN

La Obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, que requiere de un abordaje multidisciplinar (1). En España se estima que la prevalencia de Obesidad en la población adulta entre 25 y 64 años se situaba, en el periodo 2014-2015, en el 21,6% (22,8% varones, 20,5% mujeres) (2). La prevalencia aumenta progresivamente con la edad, y es mayor en mujeres a partir de los 50 años (2-4).

Cuando en lugar del índice de masa corporal (IMC) se utiliza el perímetro de cintura, la prevalencia aumenta hasta el 36% (32% varones, 39% mujeres), incrementándose hasta el 62% en mayores de 65 años (5). Tasas concordantes comunicaron los estudios Di@bet.es (35,7%) y Darios (36%), y discretamente menor (33,4%) el estudio ENPE (2, 4, 6). Se observa también cierta heterogeneidad geográfica, siendo más elevada en el Principado de Asturias (25,7%) y en Galicia (24,9%), mientras que las tasas más bajas se observan en Islas Baleares (10,5%) y Cataluña (15,5%) (2). Además, se observa una mayor

prevalencia entre los trabajadores menos cualificados, con un riesgo más pronunciado entre mujeres de clase social manual (7).

En Portugal, según el Inquérito Nacional de Alimentos e Perda Física (IAN-FA), que recoge información en el periodo 2015-2016 para todos los grupos de edad de la población no institucionalizada (de 3 meses a 84 años), aproximadamente 6 de cada 10 portugueses tiene sobrepeso u obesidad (34,8% y 22,3%, respectivamente) (8). Es importante destacar que la prevalencia aumenta proporcionalmente a la edad e inversamente al nivel socioeconómico.

De hecho, tanto SEEDO como SPEO consideran que la Obesidad debe ser considerada un problema sanitario de primer orden, en cuya lucha deben involucrarse no solo los profesionales de la salud, sino también la sociedad civil, la empresa privada y los estamentos políticos. Con este documento, ambas sociedades quieren hacer hincapié en combatir la inercia generalizada en el abordaje del tratamiento farmacológico de la persona con obesidad.

La Obesidad es un importante factor de riesgo para la carga global de la enfermedad. En Portugal, en el año 2016, la Obesidad se ubicó como el sexto factor de riesgo para la mortalidad global y el cuarto factor responsable de más años totales de vida saludable (AVAD) perdidos (11,5%), precedido solamente por los hábitos alimentarios (15,8%), la hipertensión arterial (13,0%) y el tabaquismo (12,2%) (8). Por otra parte, la Obesidad es responsable de prácticamente todas las enfermedades, pues es difícil encontrar alguna patología que no sea más prevalente en el sujeto con obesidad, ni patología cuya condición no empeore ante la aparición de obesidad (2).

No creemos que la medicalización de la Obesidad vaya a suponer un problema económico a nuestro Sistema Sanitario, ni que contribuya a la normalización de un proceso patológico. Más bien al contrario, ya que perder entre 2,5 y 5,5 kg de peso reduce, tras solo 2 años, el riesgo de diabetes un 30-60%. Y de forma similar, perder entre un 5 y un 10% del peso reduce hasta un 1,0% la HbA1c en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2, así como la presión arterial sistólica y diastólica, con la consecuente disminución del tratamiento farmacológico (9). Pero también debe tenerse en cuenta que el organismo pone en marcha diversos mecanismos compensatorios que consiguen reducir el metabolismo e incrementar la producción de hormonas que estimulan el apetito, lo que ayuda a explicar la dificultad que supone mantener a largo plazo la pérdida de peso (10, 11).

Todos estos indicadores imprimen a la Obesidad una importancia incuestionable a nivel de salud pública e individual. Limitar la accesibilidad a los escasos tratamientos farmacológicos disponibles hoy en día, cuando han demostrado su eficacia y seguridad en diversos ensayos clínicos durante su desarrollo, no puede ser considerado una opción aceptable por nuestras sociedades científicas. Además, si consideramos la información expuesta anteriormente, la falta de financiación limita principalmente el acceso a aquellos sectores de la sociedad no solo más desfavorecidos, sino en los que la obesidad se manifiesta con mayor crudeza.

Nos encontramos, por lo tanto, ante una de las enfermedades más prevalentes, más infravaloradas, menos diagnosticadas y menos tratadas de nuestra historia. Este Consenso ibérico pretende ser el primer escalón para revertir esta situación. Declaramos, por lo tanto, la guerra a la Obesidad.

¿CÓMO ABORDAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD?

Nunca debe olvidarse que el tratamiento de la obesidad debe enfocarse de forma integral hacia la modificación de hábitos y la consecución de un estilo de vida saludable, lo que incluye dos pilares fundamentales: (i) la adherencia a una alimentación variada, saludable y equilibrada en el contexto de la dieta mediterránea, y (ii) la práctica de ejercicio físico regular (Tablas 1 y 2) (12).

Tabla 1. Maneras sencillas con las que reducir la energía total ingerida con la alimentación diaria.

<ul style="list-style-type: none"> - Reducir la frecuencia de ingesta de alimentos y bebidas muy calóricos (como las comidas fritas, galletas, aperitivos salados, dulces y bebidas a base de leche entera o crema, comidas para llevar, etc...) - Sustitución energética de artículos con alta densidad calórica por los alimentos y bebidas con una densidad de energía más baja (como frutas y verduras o agua) - Leer las etiquetas de alimentos y bebidas para elegir opciones con menos contenido en grasa y azúcar - Elegir raciones más pequeñas o evitar porciones adicionales de alimentos muy calóricos. - Evitar las bebidas azucaradas. Todos deben ser animados a elegir agua u otras bebidas que no contengan azúcares libres. Otras bebidas adecuadas pueden incluir café, té o bebidas que contienen edulcorantes no nutritivos. - Reducir el consumo de grasa total

Tabla 2. Consejos para iniciar la prescripción de un programa de ejercicio físico en la práctica clínica habitual.

Consejo 1	Medir el nivel de actividad/inactividad. Para ello podemos utilizar un podómetro, según el cual clasificaremos al sujeto obeso en sedentario (<5.000 pasos/día), activo moderado (5000-10.000 pasos/día), o activo saludable (>1000 pasos al día). Otra alternativa es el cuestionario IPAQ (<i>International Physical Activity Questionnaire</i>), que clasifica el nivel de actividad física en bajo (no realiza), moderado o intenso.
Consejo 2	Establecer como objetivo cambiar e incrementar el nivel de actividad, según la situación de cada persona.
Consejo 3	Realizar un mínimo de 30 minutos diarios de ejercicio de moderada a alta intensidad 5 o más días a la semana (150 minutos/semana), pudiendo concentrar todo el ejercicio semanal en solo dos sesiones. Elegir cualquier actividad que sea agradable, aceptada por el paciente y fácil de realizar. Pueden ser actividades cotidianas (como andar o ir en bicicleta), ejercicios programados supervisados (por ejemplo, clases en gimnasios), u otras actividades como nadar, subir escaleras andando, etc...
Consejo 4	Aconsejable realizar calentamiento previo, que incluya el movimiento articular, durante unos 10 minutos, para evitar lesiones musculares.
Consejo 5	Indicar la frecuencia e intensidad siendo lo más flexible posible, utilizando ambas variables para conseguir el mismo fin. El aumento de intensidad de la actividad aporta mejoras en la forma física. Una modalidad de entrenamiento de alta intensidad y corta duración es el HIIT (<i>High Intensive Interval Training</i>), que consigue mejoras a nivel <u>cardiorespiratorio</u> .
Consejo 6	Contactar con algún amigo o hacerlo en grupo. Utilizar música para marcar el ritmo.
Consejo 7	Mantener un nivel de hidratación adecuado, ingiriendo en total alrededor de un litro y medio de agua antes, durante y después del ejercicio. Evitar ingestas de agua superiores a 200 ml/15 minutos (tasa máxima de absorción por parte del intestino), lo que genera molestias intestinales (típico dolor del costado).
Consejo 8	Llevar ropa y calzado adecuado hace el ejercicio más agradable y evita lesiones.
Consejo 9	Tras el ejercicio dejar unos 5 minutos de enfriamiento (por ejemplo, caminar lento), lo que facilita la desaparición del lactato muscular.

El tratamiento farmacológico en la Obesidad debe indicarse en los pacientes con IMC >30 kg/m² o >27 kg/m² en asociación a comorbilidades mayores, y cuando no se han alcanzado los objetivos de pérdida de peso >5 % al cabo de 3-6 meses de un programa estructurado de cambios en el estilo de vida. Es importante recordar que la indicación debe hacerse en sujetos “motivados para perder peso”, remarcando la importancia de la participación del paciente en el control de su enfermedad, y que el fármaco debe incrementar la adherencia del paciente

a la dieta hipocalórica y cambios de vida y conductuales (13). Es importante recordar también que la decisión de iniciar el tratamiento farmacológico debe individualizarse y efectuarse sólo después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios de todas las opciones terapéuticas. Del mismo modo, se recomienda suspender la medicación y/o pasar a otra familia farmacológica, si transcurridos 3 meses no se alcanza una pérdida de peso >5%.

¿QUÉ FÁRMACOS PODEMOS PRESCRIBIR?

Además de orlistat, disponible desde 1998, en 2015 la EMA (European Medicines Agency) aprobó para su comercialización los siguientes fármacos: liraglutida 3,0 (Saxenda®) y una combinación de bupropión (360 mg) con naltrexona (16 o 32 mg) (Mysimba®) (Tabla 3).

Tabla 3. Fármacos aprobados por la EMA para el tratamiento a medio y largo plazo de la obesidad.

	Inhibidores de la lipasa pancreática	Combinación de antagonistas opioides/antidepresivo "aminoketone"	Agonistas del receptor de GLP-1 humano "aclilado"
Nombre genérico	Orlistat 60 mg y 120 mg	Naltrexona/bupropión 8 mg/90 mg	Liraglutida 6 mg/mL
Formulación	Cápsula	Tableta	Boligrifo precargado
Nombre comercial	Alli® (60 mg) Xenical® (120 mg)	Mysimba®	Saxenda®
Dosis y frecuencia en adultos	60 mg o 120 mg t.i.d. tras o durante una comida baja en grasas	Dosis máxima: 2 tabletas b.i.d. para una dosis total de naltrexona 32 mg / bupropión 360 mg (especificar inicio progresivo)	Dosis de mantenimiento: 3 mg q.d.
Media de peso perdido en comparación con placebo	2,5 kg (60 mg) 3,4 kg (120 mg)	2,0-4,1 kg (32 mg/360 mg)	5,8-5,9 kg
Efectos adversos comunes (incidencia >5%)	Dolor abdominal, malestar abdominal, urgencia rectal vs fecal, malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y náusea, estreñimiento, cefalea, vómitos, interacción farmacológica (por ejemplo, ciclosporina, levotiroxina sódica, o anticonvulsivantes), potenciación de los efectos de la warfarina.	Náusea, estreñimiento, cefalea, vómitos	Náusea, vómitos, diarrea, estreñimiento, cefalea
Efectos adversos graves	Fallo hepático y nefropatía por oxalatos.	Depresión, desarrollo de una fase maníaca.	Pancreatitis. Contraindicado si historia personal o familiar de CMT (por desarrollo de hiperplasia y carcinoma de células C en roedores), MEN2, insuficiencia renal aguda (asociada a vómitos persistentes).

CMT: carcinoma medular de tiroideas; t.i.d.: three times a day; b.i.d.: twice a day; q.d.: once daily.

Como se ha comentado previamente, la principal limitación para el empleo de los fármacos en la Obesidad es que no son susceptibles de financiación por el sistema público, lo que reduce su accesibilidad a los estratos socioeconómicos más desfavorecidos, que es dónde la prevalencia de obesidad es más elevada. Los efectos secundarios de ambos fármacos son transitorios y no suponen una causa principal de abandono del tratamiento. Otros aspectos que limitan la adherencia al tratamiento a largo plazo es que se necesita tomar 4 comp/día de Mysimba® o la administración subcutánea diaria de Saxenda®. A

continuación, los fármacos se describen en el orden de introducción en el mercado ibérico.

Orlistat

Orlistat es un inhibidor reversible de las lipasas gástrica y pancreática, reduciendo la absorción de la grasa alimentaria en un 30%. Su absorción intestinal es <1%, y su eficacia ha sido demostrada en diversos estudios aleatorizados (14-19). Un metaanálisis de 12 estudios con orlistat asociado a intervención dietética-conductual mostró pérdidas del 8% del peso inicial a los 12 meses, manteniendo el peso perdido tras 3 años de tratamiento (19). En el estudio XENDOS, con 3304 pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 se observó una pérdida del 11% del peso inicial a los 12 meses de tratamiento (frente al 6% del grupo placebo), que a los tres años de tratamiento se mantenía en el 6,9% del peso inicial (frente al 4,1% del grupo placebo) (18). Además, tras 4 años de tratamiento con orlistat, se redujo la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en comparación con el placebo (tasa de incidencia acumulada de 2,9% frente al 4,2%) (18). El tratamiento con orlistat se asocia también a disminuciones significativas del perímetro de cintura y de las cifras de tensión arterial, así como de las cifras de colesterol total, colesterol LDL y de la concentración postprandial de triglicéridos (14-17, 20). En los estudios que incluyen a pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con orlistat también promueve una mayor pérdida de peso y disminución de la HbA1c a los 12 meses en comparación con el placebo (15, 17). No se ha estudiado la eficacia ni seguridad de orlistat en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Los principales efectos adversos se presentan a nivel gastrointestinales: flujo anal oleoso (4-27%), dolor abdominal (<26%), flatulencia con descarga fecal (2-24%), urgencia intestinal (3-22%), esteatorrea (6-20%), náuseas (4-8%), incontinencia fecal (2-8%), diarrea infecciosa (<5%) y dolor rectal (3-5%) (21, 22).

Orlistat está disponible en cápsulas de 120 mg (bajo prescripción médica, con el nombre comercial de Xenical® y también en formulación genérica) y de 60 mg (venta libre, con el nombre comercial de Alli®). La dosis recomendada es 120 mg tomada con agua inmediatamente antes, durante o hasta una hora después de cada comida principal, asociada a una dieta moderadamente hipocalórica. Si se omite una comida o si ésta no contiene grasa, no es necesaria la toma de orlistat.

Orlistat puede comprometer la absorción de otros fármacos (amiodarona, anticonvulsivantes, anti-retrovíricos, propafenona, ciclosporina y levotiroxina) y nutrientes liposolubles (betacaroteno

y vitaminas A, D, E, K) (21). Por este motivo es recomendable separar la administración de estos fármacos entre 3-4 horas de la toma de orlistat (21). Orlistat también puede aumentar el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K. Se recomienda la administración de suplementos de vitaminas liposolubles en tratamientos prolongados (22).

Liraglutida

Liraglutida comparte una homología del 97% con el glucagón like peptide 1 (GLP-1) nativo, siendo dos las principales modificaciones: (i) el reemplazo de la lisina en la posición 34 por arginina, y (ii) la adición de una cadena lateral de ácido graso palmítico, mediante un espaciador de ácido glutámico, en la lisina en posición 26 (23, 24). Estas modificaciones facilitan una mayor autoasociación, formando heptámeros, y su unión a la albúmina, reduciéndose así la susceptibilidad de liraglutida a la acción de DPP-4, y alcanzando una vida media plasmática de aproximadamente 15 h. Con ello, las concentraciones terapéuticas de liraglutida se sostienen durante 24 h tras una dosis única, pudiendo administrarse una vez al día por vía subcutánea (24). Al administrar una escala visual a sujetos obesos se observa como liraglutida 3,0 ejerce un marcado incremento en las sensaciones de saciedad y plenitud, al tiempo que reduce la sensación de hambre y el consumo prospectivo de alimentos (25, 26). El resultado final es la reducción en hasta un 16% de la ingesta de energía ad libitum (25, 27).

El programa de desarrollo clínico de liraglutida 3,0 se denomina SCALE, acrónimo de "Satiety and Clinical Adiposity, Liraglutide Evidence". Consiste en cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos y multicéntricos: SCALETM Obesidad y prediabetes, SCALETM Diabetes, SCALETM Mantenimiento y SCALETM Apnea del Sueño (28-31). En todos los estudios SCALE, el tratamiento con liraglutida se inició a 0,6 mg, seguido por escalado semanal de la dosis en incrementos de 0,6 mg hasta alcanzar la dosis diaria máxima de 3,0 mg. Todos los participantes fueron instruidos en el seguimiento de una dieta deficitaria en 500 kcal diarias, y se recomendó también continuar con la actividad física prescrita. La dosis máxima se mantuvo sin cambios a lo largo del estudio, y en el análisis de resultados se incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto o del comparador.

El estudio SCALETM Obesidad y prediabetes se diseñó para investigar el potencial de liraglutida 3,0 mg para inducir y mantener la pérdida ponderal a largo plazo, así como su eficacia para retrasar el inicio de la diabetes mellitus tipo 2 (28). Se trata de

un estudio de 56 semanas realizado en sujetos adultos con sobrepeso ($IMC \geq 27$ kg/m² con comorbilidades) u obesidad ($IMC \geq 30$ kg/m²), sin diabetes. Si nos fijamos en los resultados, en la semana 56, el grupo de liraglutida 3,0 mg perdió una media de $8,4 \pm 7,3$ kg, equivalente a un $8,0 \pm 6,7\%$ del peso inicial, en comparación con los $2,8 \pm 6,5$ kg ($2,6 \pm 5,7\%$) acaecidos en el grupo placebo. Para los completadores, la pérdida de peso fue aún mayor: 9,6 kg (9,2%) con liraglutida 3,0 mg vs. 3,7 kg (3,5%) con placebo. En el mismo sentido, el 63,2% de los sujetos aleatorizados a liraglutida 3,0 consiguió una pérdida ponderal >5%, y hasta un 33,1% perdieron más del 10% de su peso inicial (27,1% y 10,6% con placebo, respectivamente). Tras alcanzar los 3 años de seguimiento, los pacientes con prediabetes tratados con liraglutida alcanzaron una pérdida de peso de 6,1 kg (7,1%) frente a los 1,9 kg (2,7%) perdidos en el grupo placebo ($p < 0,0001$). En cuanto al control glucémico, en los sujetos que recibieron liraglutida 3,0 mg, la incidencia de nuevos casos de prediabetes (7,2% vs. 20,7%; $p < 0,001$) y de diabetes (0,2% vs. 1,1%; $p = 0,0003$) fue significativamente menor que en los que recibían placebo. Visto desde otro punto de vista, un número mayor de sujetos con prediabetes tratados con liraglutida revirtieron a normoglucemia al final de las 56 semanas (69,2% vs. 32,7%; $p = 0,0001$). Cuando el seguimiento se alargó hasta los 3 años, solo el 1,7% de los individuos tratados con liraglutida fue diagnosticado de DM2, frente al 6,2% en el grupo placebo. Más aún, el tratamiento con liraglutida durante 3 años no solo retrasó 2,7 veces el tiempo hasta el diagnóstico de la DM en comparación con el placebo, si no que mantuvo una pérdida de peso de 6,1% respecto al inicio del estudio (32).

El estudio SCALETM diabetes, de 56 semanas de duración, se diseñó para investigar el potencial de liraglutida 3,0 mg para inducir y mantener la pérdida de peso a largo plazo en 846 sujetos obesos con diabetes mellitus tipo 2 (29). Este es un grupo de pacientes que con frecuencia experimentan una menor respuesta ponderal en comparación con los sujetos sin diabetes (33). El estudio aleatorizó (2:1:1) a recibir liraglutida 3,0 mg (n=423), liraglutida 1,8 mg (n=211) o placebo (n=212). Si bien el peso inicial fue similar en los 3 grupos (105,7 vs. 105,8 kg vs. 106,5 kg, respectivamente), la pérdida ponderal transcurridas las 56 semanas fue de 6,4 kg (5,9% del peso inicial) con liraglutida 3,0 mg y de 2,2 kg (2,0% del peso inicial) con placebo. De forma paralela, el porcentaje de pacientes que consiguieron perder más del 5% ($54,3\%$ vs. $21,4\%$, $p < 0,0001$) o más del 10% ($25,2\%$ vs. $6,7\%$, $p < 0,0001$) de su peso inicial fue también superior con liraglutida 3,0 mg que con placebo. En relación al control glucémico, tras 56 semanas de tratamiento, la cifra de HbA_{1c} disminuyó desde una media de 7,9% en los 3 grupos, hasta 6,6% en los sujetos aleatorizados a liraglutida

3,0 mg (vs. 7,6% en los que recibieron placebo, $p < 0,0001$).

En el estudio SCALETM mantenimiento se examinó la capacidad de liraglutida 3,0 para mantener y aumentar una pérdida ponderal $\geq 5\%$, conseguida con una dieta hipocalórica y el fomento de la práctica regular de ejercicio, en sujetos con sobrepeso ($IMC \geq 27$ kg/m² con comorbilidades) u obesidad sin diabetes (30). Así, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 para recibir liraglutida 3,0 mg ($n=212$) o placebo ($n=210$), y tras 56 semanas, el grupo de liraglutida perdió $6,0 \pm 7,3$ kg adicionales (el 6,2% del peso inicial), frente al $0,1 \pm 6,9$ kg (el 0,2% del peso inicial) del grupo placebo ($p < 0,0001$). De forma similar, más pacientes con liraglutida perdieron $\geq 5\%$ (50,5 vs. 21,8%; $p < 0,001$) y $\geq 10\%$ (26,1 vs 6,3%, $p < 0,0001$) del peso inicial. Las 56 semanas de tratamiento se continuaron con un periodo de seguimiento sin fármaco de 12 semanas, en la que ambos grupos experimentaron un aumento ponderal. Sin embargo, los pacientes previamente tratados con liraglutida 3,0 mg mantuvieron una reducción de 4,1% respecto al peso de aleatorización, mientras que los que recibieron placebo ganaron el 0,3% respecto al peso de aleatorización.

El cuarto estudio SCALETM, SCALETM Apnea del sueño, se diseñó para investigar el potencial de liraglutida 3,0 mg para conseguir mejorías en parámetros relacionados con el sueño y el peso corporal en 359 pacientes obesos con un síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) de grado moderado o grave, incapaces o indispuestos a usar el dispositivo de CPAP (31). La gravedad del SAOS se determinó de acuerdo con el índice de apnea-hipoapnea (IAH): normal (IAH $\leq 4,9$ eventos por hora de sueño), leve (IAH: 5,0–14,9 e/h), moderado (IAH: 15,0–29,9 e/h), y grave (IAH $\geq 30,0$ e/h) (34). De forma global, el 67,1% de los sujetos presentaban un SAOS grave, con un IAH medio de 49,2 e/h. Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 a recibir liraglutida 3,0 mg ($n=180$) o placebo ($n=179$). Tras completar las 32 semanas del estudio, liraglutida 3,0 mg consiguió descensos significativos en el IAH en comparación con placebo (12,2 vs. 6,1 e/h, $p=0,015$). De forma similar, un mayor porcentaje de pacientes resolvieron el trastorno respiratorio al alcanzar un IAH < 5 e/h (5,4% con liraglutida vs. 1,2% con placebo), y un porcentaje también mayor (26,2% vs. 19,3% con placebo) logró reducir su IAH por debajo de 15 e/h, clasificándose, así como SAOS leve y haciendo innecesario el uso de un dispositivo de CPAP. El tratamiento con liraglutida, sin embargo, no se asoció a un descenso significativo de la saturación nocturna de oxígeno ni a cambios en la arquitectura del sueño. En cuanto al peso, el tratamiento con liraglutida 3,0 mg produjo una pérdida de 6,7 kg (5,7% del peso inicial), mayor que la conseguida con placebo (1,9 kg y 1,6% del peso

inicial, $p < 0,0001$), con mayor número de individuos alcanzando tanto una pérdida ponderal $\geq 5\%$ (46,3% vs. 18,5%, $p < 0,0001$) como $\geq 10\%$ (23,4% vs. 1,7%, $p < 0,0001$).

En relación con la seguridad y tolerabilidad, una proporción más alta de individuos que recibieron liraglutida 3,0 mg experimentaron eventos adversos en comparación con placebo (91,6% vs. 83,6%, respectivamente), siendo la frecuencia de eventos adversos serios o fatales muy baja en ambos grupos de tratamiento (6,3% vs. 4,6%). El perfil de seguridad de liraglutida 3,0 fue consistente con los efectos conocidos en los pacientes con DM2, siendo los eventos adversos más comunes de naturaleza gastrointestinal (28-31). Así, la incidencia de náusea alcanzó su pico más alto durante el periodo de escalamiento de dosis, y fue mayor con las dosis más altas (28-31). Para la semana 12, la incidencia de náusea con liraglutida 3,0 mg se sitúa alrededor del 10%. La náusea fue leve (73%) o moderada (24%), y de naturaleza transitoria. Solo el 3,0% de los individuos se retiraron del estudio debido a la presencia de náusea.

Los análogos del receptor de GLP-1 tienen un modo de acción dependiente de la glucosa, por lo que las tasas de hipoglucemia reportada espontáneamente en pacientes sin diabetes que recibieron liraglutida fueron bajas, sin reportarse hipoglucemias graves (28). En el estudio SCALETM Diabetes, los sujetos tratados con liraglutida tuvieron una tasa mayor de hipoglucemia que los tratados con placebo, particularmente en el grupo que también recibía tratamiento con sulfonilurea (29). El tratamiento con liraglutida 3,0 mg se asoció también con un aumento de la frecuencia cardíaca de 2-3 latidos por minuto, sin observarse diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares (28-31). Este efecto fue independiente de la dosis, y la vuelta a la frecuencia basal ocurrió rápidamente tras suspender el tratamiento. De hecho, la seguridad cardiovascular de liraglutida quedó reflejada en el estudio LEADER, en el que dosis de 1,8 mg redujo en un 13% el riesgo de presentar el evento compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente isquémico cerebral no mortal (35).

A lo largo del programa SCALE se observó un discreto aumento en las concentraciones séricas de amilasa y lipasa, sin sobrepasar su valor medio el límite superior de la normalidad, y normalizándose tras acabar el tratamiento (28, 29, 31). A lo largo del estudio SCALETM Obesidad y Prediabetes, las tasas de reporte de litiasis biliar fueron mayores con liraglutida 3,0 mg que con placebo (2,5/100 vs. 1,0/100 paciente año de exposición), mientras que no se observaron diferencias en la frecuencia de eventos hepato biliares a lo largo de los estudios SCALETM

Diabetes, Mantenimiento o Apnea del Sueño (28-31).

La asignación a recibir tratamiento con liraglutida 3,0 mg no estuvo asociada con una mayor incidencia de cáncer en ninguna localización, ni tampoco de trastornos tiroideos (incremento de la concentración sérica de calcitonina o incidencia de carcinoma medular de tiroides). En el estudio SCALETM Obesidad y prediabetes, las tasas de reacción en el sitio de inyección fueron 22,4 y 14,9 eventos/100 pacientes-año de exposición a liraglutida y placebo, respectivamente, con tasas similares de reacción alérgica entre los tratamientos (2,6 vs. 3,2 eventos/100 pacientes-año de exposición) (28). Finalmente, liraglutida no estuvo asociado con un mayor riesgo de eventos psiquiátricos en general, ni con mayor incidencia de depresión o probabilidad de suicidio. En general, el tratamiento con liraglutida 3,0 mg consiguió también mejorar distintas dimensiones de la calidad de vida (función física, autoestima, vida sexual, angustia pública y en el trabajo), así como las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, y el perfil lipídico (descenso significativo de los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, junto con incrementos del colesterol HDL), disminuyendo también los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad e incrementando las cifras de adiponectina (28-31, 36).

Naltrexona/bupropión de liberación prolongada

La asociación de naltrexona/bupropión ha sido aprobada por la Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) y está disponible en Portugal desde primeros de Julio de 2018. Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación de la dopamina y norepinefrina aprobado por la FDA como un antidepresivo y como fármaco para la deshabitación tabáquica (37, 38). Por su parte, naltrexona es un antagonista opioide aprobado por la FDA para el tratamiento de la dependencia del alcohol y de los opiáceos (37, 38). El mecanismo por el cual la combinación de naltrexona / bupropión de liberación prolongada (LP) induce pérdida de peso no es totalmente comprendida, aunque se cree relacionada con la capacidad de bupropión para estimular a las neuronas POMC / CART (proopiomelanocortina / transcripción regulada de cocaína i anfetamina) y de naltrexona de bloquear el receptor opioide de la misma neurona a nivel del núcleo arcuato (39).

El estudio COR-I (Contrave Obesity Research 1) evaluó el efecto de la combinación naltrexona/bupropión LP en el peso corporal de pacientes con sobrepeso y dislipidemia o HTA y en pacientes obesos, en un estudio aleatorizado, doble ciego (40). Los participantes fueron sometidos a una dieta hipocalórica y ejercicio físico y randomizados

1:1:1 para recibir: (i) naltrexona LP 32 mg/día y bupropión 360 mg/día LP, en terapia combinada fija (NB₃₂); (ii) naltrexona LP 16 mg/día y bupropión LP 360 mg/día en terapia combinada fija (NB 16) y (iii) placebo, dos veces al día durante 56 semanas. La pérdida ponderal fue de -6,1% en el grupo naltrexona 32 mg y bupropión ($p < 0,0001$ frente a placebo), -5,0% en el grupo naltrexona 16 mg y bupropión ($p < 0,0001$ frente a placebo), y -1,3% en el grupo placebo (40).

En el estudio COR-II, doble ciego, con 1496 pacientes con sobrepeso u obesidad y dislipidemia y/o HTA, los participantes fueron aleatorizados a recibir: (i) naltrexona LP 32 mg / día y bupropión LP 360 mg / día o (ii) placebo, durante 56 semanas (41). En los pacientes bajo NB se constató una mejora significativa del peso inicial (-6,4% vs -1,2%, $p < 0,001$) y de los marcadores de riesgo cardiometabólicos, así como en la calidad de vida y control del apetito (41). El aumento de la dosis de naltrexona hasta los 48 mg no produjo un incremento significativo de la pérdida ponderal.

El estudio COR-Diab, evaluó la eficacia de la terapia con 32 mg de naltrexona LP y bupropión 360 mg LP, a lo largo de 56 semanas, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso u obesidad con y sin fármacos antidiabéticos orales (excluyéndose aquellos en tratamiento con insulina y/o con análogos del receptor de GLP1) (42).

La terapia con NB en pacientes con DM2 y sobrepeso/obesidad estuvo asociada a una mayor reducción del peso (reducción del 3,7% vs. -1,7%, $p < 0,001$), con una mayor proporción de pacientes que alcanzan una pérdida de peso $\geq 5\%$, el 53,1%, en comparación con el placebo. La terapia NB se asoció también a la mejora del control glucémico, con un mayor porcentaje de pacientes que conseguían una cifra de HbA1c $\leq 7,0\%$, y de los factores de riesgo cardiovasculares (42).

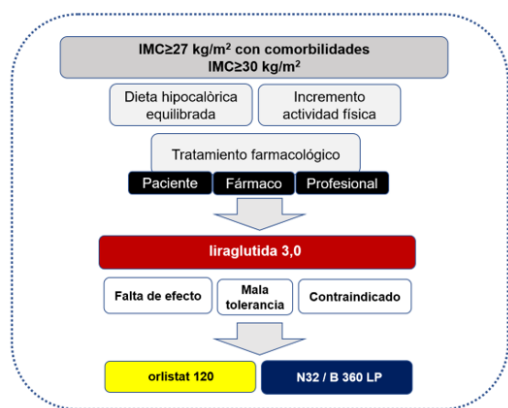
En el último de los estudios COR, todos los pacientes incluidos recibieron un programa estructurado de cambios alimentarios y conductuales (COR-BMOD, behaviour modification), al tiempo que se aleatorizaban a recibir naltrexona 32 mg y bupropión 360 de LP (n=591) o placebo (n=202) (43). Con este abordaje, a las 56 semanas, la pérdida ponderal fue superior a las observadas en los 3 estudios previos (-9,3% vs. -5,1%, $p < 0,001$), con un 80,4% de los pacientes tratados con NB que disminuyeron $\geq 5\%$ su peso inicial (43).

Cada comprimido de naltrexona/bupropión contiene 8 mg de naltrexona y 90 mg de bupropión de LP. La prescripción inicial debe ser de un comprimido por día por la mañana, aumentando 1

comprimido por semana hasta una dosis máxima de 2 comprimidos por la mañana y 2 comprimidos a media tarde (32/360 mg). El tratamiento debe interrumpirse si a las 16 semanas la pérdida de peso es $\leq 5\%$ (12 semanas después de la dosis de mantenimiento) 37. Los efectos secundarios de la asociación NP son náuseas (más frecuente), cefaleas, vómitos, mareos, insomnio y sequedad de boca (37).

¿CÓMO ESCOGER EL MEJOR FÁRMACO PARA CADA PACIENTE? LA INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento con liraglutida debe ser considerado la primera opción entre las tres opciones farmacológicas actualmente disponibles en Europa (figura 1).



Los motivos para esta elección se basan tanto en la mayor experiencia disponible con liraglutida, a los escasos y conocidos efectos adversos, a los demostrados efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular, y a la mayor potencia obtenida en la reducción ponderal. Debemos evitar su uso en presencia de antecedentes de pancreatitis o colecistitis, y en caso de pacientes con neoplasia endocrina múltiple y antecedentes de carcinoma medular de tiroides. Por disponer aún de poca experiencia, se recomienda precaución en la enfermedad renal o hepática avanzadas, ante antecedentes de coledocistitis y gastroparesia. En los casos en los que liraglutida esté contraindicado, sea mal tolerado o no sea efectivo, deberíamos plantearnos pasar a una segunda opción de tratamiento.

Orlistat podría indicarse en pacientes sin enfermedad intestinal que no quieran una medicación con posibles efectos centrales, pero sin grandes pretensiones. La combinación de bupropión-naltrexona beneficiará a los pacientes con tendencia al picoteo, cierta impulsividad alimentaria o trastorno por atracón, dificultándoles una correcta adherencia a la dieta. Antes de pautarlo deberían revisarse las contraindicaciones de su uso, como por

ejemplo la interferencia con fármacos anticomiciales, la imposibilidad de darlo en pacientes con hipertensión arterial descontrolada, en trastornos del comportamiento alimentario (anorexia nerviosa y bulimia), en la depresión grave, en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), en los que están en fase de retirada brusca de alcohol o en tratamiento con morfínicos. Debe prestarse especial atención a la presencia de arritmia cardiaca, glaucoma de ángulo estrecho, migrañas persistentes, crisis de ansiedad generalizada, trastorno bipolar, y alteraciones hepáticas o renales.

CONCLUSIÓN

La medicalización de la Obesidad supone que una enfermedad, hasta ahora prácticamente huérfana de tratamientos farmacológicos, detente la opción de beneficiarse de un abordaje múltiple, no solo basado en la adquisición de hábitos saludables. Así, los pacientes obesos que no respondan correctamente a la dieta hipocalórica y al incremento de la actividad física deben ser considerados candidatos a beneficiarse del tratamiento farmacológico.

Tratar farmacológicamente a la Obesidad no debería suponer una amenaza para los Sistemas Sanitarios, ni contribuir a la "normalización" de una enfermedad. El gran error radica en creer que identificar a un sujeto como obeso le estigmatiza, o que denominar "obeso" a alguien con un IMC superior a 30 kg/m² le supone un insulto o un agravio a su dignidad.

Tanto la SEEDO como la SPEO consideran que solo consiguiendo que todas y cada una de las personas con obesidad sean correctamente diagnosticadas, evaluadas, aconsejadas y tratadas mantendremos a nuestro Sistema Sanitario en el lugar de excelencia que le corresponde.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64 (Suppl 1): 15-22.
2. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25-64 years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69: 579-587.

- 3.- Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012; 13: 388-392.
4. Soriguer F, Goday A, Boch A, Bordiú E, Calle A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. The Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012; 55: 88-93.
5. Aranceta J, Perez RC, Serra ML, Ribas BL, Quiles IJ, Vioque J, et al. Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study. *Med Clin (Barc).* 2003; 120: 608-612.
- 6.- Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM, Dégano IR, Cabrera de León A, Guembe MJ et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health.* 2013; 13: 542.
7. Goday-Arnó A, Calvo-Bonacho E, Sánchez-Chaparro MA, Gelpi JA, Santamaría S, Navarro RI et al. Alta prevalencia de obesidad en una población laboral en España. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60: 173-178.
8. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física IAN-AF, 2015-2016. Available online: http://ciafel.fade.up.pt/modules/file_repository/data/Site/relatorio_resultados_ian_af.pdf [Accessed 29 Julio, 2019].
9. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation.* 2014; 129 (Suppl 2): S102-138.
10. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond).* 2015; 39: 1188-1196.
11. Sumithran P, Proietto J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *Clin Sci (Lond).* 2013; 124: 231-241.
12. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1279-1290.
13. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA.* 2014; 311: 74-86.
14. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Sjöström L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet.* 1998; 352: 167-172.
15. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 281: 235-242.
16. Rossner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res.* 2000; 8: 49-61.
17. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1033-1041.
18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. 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. *Diabetes Care.* 2004; 27: 155-161.
19. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 434-447.
20. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, Ose L, Moccetti T, Schouten JA et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46: 405-410.
21. Hvizdos KM, Markham A. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs.* 1999; 58: 743-760.
22. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs.* 1998; 56: 241-249

23. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 97: 27-42.
24. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55: 657-672.
25. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non diabetic adults. *Int J Obes.* 2014; 38: 784-793.
26. Flint A, Kapitza C, Zdravkovic M. The once-daily human GLP-1 analogue liraglutide impacts appetite and energy intake in patients with type 2 diabetes after short-term treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 958-962.
27. Horowitz M, Flint A, Jones KL, Hindsberger C, Rasmussen MF, Kapitza C et al. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 97: 258-266.
28. 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. *N Engl J Med.* 2015; 373: 11-22.
29. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 314: 687-699.
30. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie diet induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 1443-1451.
31. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T et al. Effect of liraglutide 3.0mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40: 1310-1319.
32. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017; 389: 1399-1409.
33. Pi-Sunyer FX. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1526-1527.
34. The American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999; 22: 667-689.
35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-322.
36. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes.* 2016; 6: 233-242.
37. Greig SL, Keating GM. Naltrexone ER/Bupropion ER: A review in obesity management. *Drugs.* 2015; 75: 1269-1280.
38. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1419-1427.
39. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, Erickson J, Guttadauria M, Fujioka K et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4898-4906.
40. 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. *Lancet.* 2010; 376: 595-605.
41. 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 (Silver Spring)*

- 2013; 21: 935-943.
42. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C et al; COR-Diabetes Study Group. 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*. 2013; 36: 4022-4029.
43. 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 (Silver Spring)*. 2011; 19: 110-120.

Consenso ibérico sobre o tratamento farmacológico da obesidade no adulto: Posicionamento das Sociedades Espanhola e Portuguesa para o Estudo Da Obesidade (SEEDO-SPEO) 2018

Autores: Albert Lecube 1, Paula Freitas 2, Susana Monereo 3, Selma Souto 4, Francisco Tinahones 5

Afiliación:

1 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Grupo de Investigación en obesidad, diabetes y metabolismo (ODIM), Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida). Universitat de Lleida (UdL). España. CIBERdem (CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas, ISCIII).

2 Centro Hospitalar São João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. I3S Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, UP. Portugal.

3 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

4 Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga. Portugal.

5 Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Clínico Virgen de la Victoria. CIBERobn (CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, ISCIII), Universidad de Málaga. España.

Autor de correspondencia:

Dr. Albert Lecube, Ph.D., M.D.

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

Avda. Rovira Roure, 80

25198 Lleida.

Teléfono: 973705183

Email: ✉ alecube@gmail.com.

Palabras: 4650 palabras

Tablas: 3

Figuras: 1

Conflictos de interés: Albert Lecube ha colaborado con Novo Nordisk Pharma SA (reuniones de expertos y ensayos clínicos, conferencias) y Laboratorios Farmacéuticos Rovi SA (reuniones de expertos y conferencias).

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crónica, complexa e multifatorial, que requer uma abordagem multidisciplinar (1). Em Espanha, estima-se que a prevalência da obesidade na população adulta, entre os 25 e os 64 anos de idade, tenha sido de 21,6% no período 2014-2015 (22,8% do sexo masculino, 20,5% do sexo feminino) (2). A prevalência aumenta progressivamente com a idade, e é maior nas mulheres com mais de 50 anos (2-4).

Quando o perímetro da cintura é usado ao invés do índice de massa corporal (IMC), a prevalência aumenta para 36% (32% homens, 39% mulheres) e para 62% nas pessoas com mais de 65 anos (4). Os estudos Di@bet.es e Darios demonstraram taxas semelhantes, 35,7% e 36% respetivamente, tendo o estudo ENPE revelado uma taxa ligeiramente inferior, 33,4% (2, 4, 6). Há também alguma heterogeneidade geográfica, sendo maior no Principado das Astúrias (25,7%) e na Galiza (24,9%), observando-se as menores taxas nas Ilhas Baleares (10,5%) e na Catalunha (15,5%) (2). Além disso, verifica-se uma maior prevalência entre

trabalhadores menos qualificados, com um risco mais pronunciado entre as trabalhadoras manuais (7).

Em Portugal, de acordo com o Inquérito Nacional de Alimentação e Atividade Física (INA-AF), que recolheu informações no período 2015-2016 para todas as faixas etárias da população não institucionalizada (3 meses aos 84 anos), aproximadamente 6 em cada 10 portugueses têm excesso de peso ou obesidade (34,8% e 22,3%, respetivamente) (8). É importante notar que a prevalência aumenta proporcionalmente com a idade e inversamente com o nível socioeconómico.

De facto, tanto a SEEDO como a SPEO consideram que a obesidade deve ser considerada um Problema de Saúde prioritário, pelo que a sua abordagem deve envolver não só profissionais de saúde, como também a Sociedade Civil, empresas privadas e órgãos políticos. Com este documento, as duas sociedades pretendem dar ênfase a esta patologia, combatendo a inércia generalizada na abordagem do tratamento farmacológico.

A obesidade é um fator de risco importante para o peso global da morbi-mortalidade. Em Portugal, em 2016, a obesidade foi classificada como o sexto fator de risco para a mortalidade global e o quarto fator responsável pela perda de mais anos de vida saudáveis (DALYs) (11,5%), precedido apenas pelos maus hábitos alimentares (15,8%), hipertensão arterial (13,0%) e tabagismo (12,2%) (8). Por outro lado, a obesidade é responsável por praticamente todas as doenças. É difícil encontrar qualquer patologia que não seja mais prevalente no indivíduo obeso ou cuja obesidade não a agrave (2).

Consideramos que tratar a obesidade não representa um problema económico para o nosso Sistema Nacional de Saúde. Muito pelo contrário, a perda de apenas 2,5 a 5 Kg de peso corporal, reduz até 1,0% a HbA1c em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, bem como a pressão arterial sistólica e diastólica, com a consequente redução da necessidade de farmacoterapia (9). No entanto, deve ser tido em consideração que o organismo desencadeia mecanismos compensatórios que reduzem o metabolismo e aumentam a produção de hormonas que estimulam o apetite, o que poderá explicar a dificuldade em manter a perda de peso a longo prazo (10, 11).

Todos estes indicadores conferem à obesidade uma importância incontestável ao nível da Saúde Pública e individual. Limitar a acessibilidade aos poucos tratamentos farmacológicos hoje disponíveis, quando provaram a sua eficácia e segurança em vários ensaios clínicos, não pode ser

considerada uma opção aceitável pelas nossas sociedades científicas. Além disso, tendo em conta a informação supracitada, a falta de financiamento limita principalmente o acesso aos setores da sociedade que não são apenas os mais desfavorecidos, mas também em que a obesidade se manifesta com maior prevalência.

Estamos, portanto, confrontados com uma das doenças mais prevalentes, mais subvalorizadas, menos diagnosticadas e menos tratadas na nossa história. Este Consenso Ibérico pretende ser o primeiro passo para reverter esta situação. Declaramos, portanto, guerra contra a obesidade.

¿ COMO ABORDAR O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE?

Não devemos esquecer que o tratamento da obesidade se deve centrar na modificação de hábitos e na adoção de um estilo de vida saudável, que inclui dois pilares fundamentais: (i) adesão a uma dieta variada, saudável e equilibrada no contexto da dieta mediterrânea, e (ii) a prática de exercício físico regular (Tabelas 1 e 2) (12).

Tabela 1. Maneiras simples de reduzir a energia total ingerida com a dieta diária.

<ul style="list-style-type: none">- Reduzir a frequência de ingestão de alimentos e bebidas muito calóricas (como alimentos fritos, biscoitos, lanches salgados, doces e bebidas com leite integral ou creme, refeições para levar, etc.)- Substituição energética de alimentos com alta densidade calórica por alimentos e bebidas com menor densidade de energia (como frutas e vegetais ou água)- Ler os rótulos de alimentos e bebidas para escolher opções com menos conteúdo em gordura e açúcar- Escolher porções menores ou evitar porções adicionais de alimentos muito calóricos.- Evitar bebidas açucaradas. Todos devem ser encorajados a escolher água ou outras bebidas que não contenham açúcares livres. Outras bebidas adequadas podem incluir café, chá ou bebidas que contenham edulcorantes não nutritivos.- Reduzir a ingestão total de gordura.
--

Tabela 2. Dicas para iniciar a prescrição de um programa de exercícios físicos na prática clínica de rotina.

Dica 1	Medir o nível de atividade / inatividade. Para isso, podemos usar um pedômetro, segundo o qual classificamos o indivíduo com obesidade em sedentário (<5.000 passos/dia), ativo moderado (5000-10.000 passos/dia) ou ativo saudável (> 1000 passos por dia). Outra alternativa é a versão curta do IPAQ (<i>International Physical Activity Questionnaire</i>), que classifica o nível de atividade física como baixo (não realizado), moderado ou intenso.
Dica 2	Definir o objetivo de mudar e aumentar o nível de atividade, de acordo com a situação de cada pessoa.
Dica 3	Executar um mínimo de minutos diários de exercício de intensidade moderada a alta, 5 ou mais dias por semana (150 minutos/semana), podendo concentrar todo o exercício semanal em apenas duas sessões. Escolher qualquer atividade que seja agradável, aceite pelo doente e fácil de executar. Podem ser atividades diárias (como andar ou andar de bicicleta), exercícios agendados supervisionados (por exemplo, aulas em ginásios) ou outras atividades como natação, subir escadas, etc ...
Dica 4	É aconselhável realizar um aquecimento prévio, que inclui o movimento das articulações, durante cerca de 10 minutos, para evitar lesões musculares.
Dica 5	Indicar que a frequência e a intensidade são tão flexíveis quanto possível, usando ambas as variáveis para alcançar o mesmo objetivo. O aumento da intensidade da atividade fornece melhorias na aptidão física. Uma modalidade de treino de alta intensidade e curta duração é o HIIT (<i>High Intensity Interval Training</i>), que consegue melhorias a nível cardiorespiratório.
Dica 6	Contactar um amigo ou fazer exercício físico em grupo. Usar música para definir o ritmo.
Dica 7	Manter um nível adequado de hidratação, ingerindo cerca de um litro e meio de água antes, durante e após o exercício. Evitar a ingestão de água em quantidades superiores a 200 mL /15 minutos (taxa máxima de absorção pelo intestino), que geram desconforto intestinal (dor típica lateral).
Dica 8	Usar roupas e sapatos adequados torna o exercício mais agradável e evita lesões.
Dica 9	Após o exercício, fazer cerca de 5 minutos de arrefecimento (por exemplo, caminhada lenta que facilita a eliminação do lactato muscular).

O tratamento farmacológico da obesidade está indicado em doentes com IMC > 30 kg/m² ou > 27 kg/m² em associação com comorbilidades importantes e quando os objetivos de perda de peso não foram atingidos (> 5% de peso corporal após 3-6 meses de um programa estruturado de mudanças no estilo de vida). É ainda essencial salientar que a indicação deve ser feita em indivíduos "motivados a perder peso", realçando a importância da participação ativa do doente no controlo da sua doença. O fármaco deverá aumentar a adesão do doente à dieta hipocalórica e às mudanças do estilo de vida (13). A decisão de início da terapêutica farmacológica deverá ser individualizada, após uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios de todas as opções terapêuticas. Da mesma forma, recomenda-se suspender a medicação e/ou mudar para outra classe farmacológica, se após 3 meses não for atingida uma perda de peso > 5%.

QUE FÁRMACOS PODEMOS PRESCREVER?

Além do Orlistato, disponível desde 1998, em 2015, a EMA (European Medicines Agency) aprovou para comercialização os seguintes medicamentos: liraglutido 3.0 (Saxenda®) e uma combinação de bupropiona (360 mg) com naltrexona (16 ou 32 mg) com o nome comercial de Mysimba® (Tabela 3).

Tabela 3. Fármacos aprovadas pela EMA para o tratamento a médio e longo prazo da obesidade.

	Inibidores da lipase pancreática	Associação de antagonistas dos opióides/ antidepressivos	Agonistas do receptor de GLP-1
Nome genérico	Orlistato 60 mg e 120 mg	Naltrexona/bupropiona 8 mg/90 mg	Liraglutido 6 mg/mL
Formulação	Cápsula	Comprimidos	Cinetas pré-cheias
Nome comercial	Alli® (60 mg)	Mysimba®	Saxenda®
Posologia em adultos	Xenical® (120 mg) 60 mg 3x/dia ou 120 mg 1 a 3x/dia, após, durante ou até uma hora após cada refeição principal	Dose máxima: 2 cp 2x/dia para uma dose total de naltrexona 32 mg/bupropion 360 mg (a dose deve ser aumentada ao longo de um período de 4 semanas a partir de 1 cp/dia)	Dose de manutenção: 3 mg 1x/dia
Redução média do peso em comparação com placebo	2,5 kg (60 mg) 3,4 kg (120 mg)	2,0-4,1 kg (32 mg/360 mg)	5,8-5,9 kg
Efeitos secundários frequentes (incidência > 5%)	Dor abdominal, desconforto abdominal, urgência em defecar, má absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), náuseas, obstipação, cefaleias, vômitos, interações farmacológicas (por exemplo, ciclosporina, levotiroxina ou anticonvulsivantes, potenciação dos efeitos da varfarina).	Náuseas, obstipação, cefaleias, vômitos	Náuseas, vômitos, diarreia, obstipação
Efeitos adversos graves	Insuficiência hepática e nefropatia por oxalato.	Depressão, alterações de humor	Pancreatite. Contraindicado se história pessoal ou familiar de CMT (devido ao desenvolvimento de hiperplasia e carcinoma de células C em roedores), insuficiência renal aguda (associada a vômitos persistentes).

CMT: carcinoma medular da tireóide

Como mencionado anteriormente, a principal limitação ao uso de fármacos na obesidade é o facto de não serem suscetíveis de financiamento pelo Sistema Público o que reduz a sua acessibilidade pelos estratos socioeconómicos mais desfavorecidos, onde a prevalência da obesidade é maior. Os efeitos colaterais de ambos os medicamentos são transitórios e não representam uma causa principal de abandono do tratamento. O que pode limitar a adesão ao tratamento a longo prazo é a necessidade de tomar 4 comprimidos diários de Mysimba® ou administrar diariamente Saxenda® por via subcutânea. Estes fármacos, agora disponíveis, são descritos seguidamente pela ordem de introdução no mercado Ibérico.

Orlistato

Orlistato é um inibidor reversível das lipases gástricas e pancreáticas que reduz a absorção da gordura ingerida em 30%. A absorção intestinal é <1%, e a sua eficácia foi demonstrada em vários estudos aleatorizados (14-19). Uma meta-análise de 12 estudos com orlistato associado a uma intervenção dietético-comportamental, mostrou perdas de 8% do peso inicial aos 12 meses, mantendo o peso perdido após 3 anos de tratamento (19). No estudo XENDOS, que incluiu 3304 doentes sem diabetes melitus tipo 2, observou-se redução de 11% do peso inicial aos 12 meses de tratamento (em comparação com 6% no grupo placebo), e após três anos de tratamento, o peso foi mantido em 6,9% do peso inicial (em comparação com 4,1% no grupo placebo) (18). Além disso, após 4 anos de tratamento com orlistato, a incidência de diabetes mellitus tipo 2 foi reduzida em relação ao placebo (taxa de incidência cumulativa de 2,9% vs 4,2%) (18). O

tratamento com orlistato também está associado a diminuições significativas no perímetro da cintura e nos níveis de pressão arterial, bem como nos valores de colesterol total, colesterol LDL e concentração pós-prandial de triglicéridos (14-17, 20). Em trabalhos que incluíram doentes com diabetes mellitus tipo 2, o tratamento com orlistato também promoveu maior perda de peso e diminuição da HbA_{1c} aos 12 meses, quando comparado com placebo (15, 17). A eficácia e segurança do medicamento em doentes com insuficiência renal e/ou hepática não foi estudada.

Os principais efeitos adversos são gastrointestinais. Entre eles, oleosidade das fezes (4-27%), dor abdominal (<26%), flatulência com aceleração do trânsito intestinal (2-24%), defecação urgente (3-22%), esteatorreia (6-20%), náuseas (4-8%), incontinência fecal (2-8%), diarreia infecciosa (<5%) e dor rectal (3-5%) (21, 22).

O Orlistato está disponível em cápsulas de 120 mg sob prescrição médica, com o nome comercial de Xenical® e também em formulação genérica de 60 mg com o nome comercial da Alli®. A dose recomendada é de uma cápsula de 120 mg ingerida com água, imediatamente antes, durante ou até uma hora após cada refeição principal, associada a uma dieta moderadamente hipocalórica. Se a refeição for omissa ou não contiver gordura, não será necessária a toma do fármaco.

O Orlistato pode comprometer a absorção de outros medicamentos, nomeadamente, amiodarona, anti-convulsivantes, antirretrovirais, propafenona, ciclosporina e levotiroxina, assim como nutrientes solúveis em gordura, entre os quais, betacaroteno e vitaminas A, D, E, K (21). Por essa razão, é aconselhável protelar a administração destes fármacos 3-4 horas após a ingestão do orlistato (21). O Orlistato pode ainda potenciar o efeito anticoagulante dos antagonistas da vitamina K, pelo que se recomenda a administração de suplementos de vitaminas lipossolúveis em tratamentos prolongados (22).

Liraglutido

O liraglutido, com duas modificações principais, tem homologia de 97% com o glucagon like peptide 1 (GLP-1) humano: (i) A substituição da lisina na posição 34 pela arginina e (ii) a adição de uma cadeia lateral de ácido palmítico à lisina na posição 26, facilitam a sua auto associação, formando heptâmeros, e promovendo a sua ligação à albumina, facto que reduz a susceptibilidade do liraglutido à ação da DPP-4 e permite uma semivida plasmática de aproximadamente 15 horas (23, 24). Com isso, as concentrações terapêuticas de liraglutido são

sustentadas durante 24h após uma única dose e permitem a administração uma vez por dia por via subcutânea (24). Aplicando uma escala visual em doentes com obesidade, observa-se que liraglutido 3.0 mg conduz a um aumento acentuado das sensações de saciedade e plenitude, reduzindo a sensação de fome e o consumo de alimentos (25, 26). O resultado final é a redução espontânea, até 16%, da ingestão energética ad libitum (25, 27).

O programa de desenvolvimento clínico do liraglutido 3.0 foi denominado SCALE, acrónimo para "Satiety and Clinical Adiposity, Liraglutide Evidence" e consistiu num conjunto de quatro estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, paralelos e multicêntricos: SCALE™ Obesity e prediabetes, SCALE™ Diabetes, SCALE™ Maintenance e SCALE™ Sleep (28-31). Em todos os estudos SCALE, o tratamento com liraglutido foi iniciado com 0,6 mg, seguido de aumento semanal da dose em valores de 0,6 mg até atingir a dose diária máxima de 3,0 mg. Todos os participantes foram instruídos para seguimento de uma dieta deficitária em 500 kcal por dia, e também foi recomendado manter a atividade física prescrita. A dose máxima permaneceu inalterada ao longo do estudo e a análise dos resultados incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose do fármaco ou do comparador.

O estudo SCALE™ Obesidade e pré diabetes foi desenhado para investigar a eficácia de 3,0 mg de liraglutido na indução e manutenção de perda de peso a longo prazo, bem como a sua eficácia no atraso do início da diabetes mellitus tipo 2 (28). Este foi um estudo de 56 semanas realizado em indivíduos adultos com excesso de peso (IMC ≥ 27 kg/m² com comorbilidades) ou obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²), sem diabetes. Se analisarmos os resultados, na semana 56, o grupo do liraglutido 3,0 mg perdeu, em média, 8,4 \pm 7,3 kg, equivalente a 8,0 \pm 6,7% do peso inicial, em comparação com os 2,8 \pm 6,5 kg (2,6 \pm 5,7%) observados no grupo placebo. No final do estudo, a perda de peso foi ainda maior, 9,6 kg (9,2%) com liraglutido 3,0 mg, vs. 3,7 Kg (3,5%) com placebo. No mesmo sentido, 63,2% dos indivíduos aleatorizados para liraglutido 3,0 alcançaram uma perda de peso > 5%, e até 33,1% perderam mais de 10% do peso inicial (27,1% e 10,6% com placebo, respetivamente). Após atingir 3 anos de seguimento, os doentes com pré diabetes tratados com liraglutido obtiveram uma perda de peso de 6,1 kg (7,1%) em comparação com 1,9 kg (2,7%) no grupo placebo (p <0,0001). Em relação ao controlo glicémico, nos sujeitos que receberam 3,0 mg de liraglutido, a incidência de novos casos de pré diabetes (7,2% vs. 20,7%; p <0,001) e de diabetes (0,2% vs. 1,1%; p=0,0003) foi significativamente menor do que naqueles que receberam placebo. Visto de outro ponto de vista, um

maior número de indivíduos com pré diabetes tratados com liraglutido reverteu para valores de glicemia normal ao fim de 56 semanas (69,2% versus 32,7%, $p=0,0001$). No seguimento durante 3 anos, apenas 1,7% dos indivíduos tratados com liraglutido foram diagnosticados com DM2, em comparação com 6,2% no grupo placebo. Além disso, o tratamento até 3 anos com liraglutido não somente atrasou 2,7 vezes o tempo para o diagnóstico de DM quando comparado com placebo, mas também manteve a perda de peso de 6,1% quando comparado com os valores no início do estudo (32).

O estudo SCALETM diabetes, de 56 semanas, foi desenhado para investigar a eficácia de liraglutido 3,0 mg para induzir e manter a perda de peso a longo prazo em 846 indivíduos obesos com diabetes mellitus tipo 2 (29). Este é um grupo de doentes que frequentemente apresentam uma menor resposta na perda de peso, quando comparado com indivíduos sem diabetes (33). O estudo foi aleatorizado (2:1:1) para receber liraglutido 3,0 mg ($n=423$), liraglutido 1,8 mg ($n=211$) ou placebo ($n=212$). Embora o peso inicial tenha sido semelhante nos 3 grupos (105,7 vs. 105,8 kg vs. 106,5 kg, respetivamente), a perda de peso após 56 semanas foi de 6,4 kg (5,9% peso inicial) com liraglutido 3,0 mg e 2,2 kg (2,0% do peso inicial) com placebo. Em paralelo, a percentagem de doentes que conseguiu perder mais de 5% (54,3% vs. 21,4%, $p < 0,0001$) ou mais de 10% (25,2% vs. 6,7%, $p < 0,0001$) do seu peso inicial, também foi maior com liraglutido 3,0 mg do que com placebo. Em relação ao controlo glicémico após 56 semanas de tratamento, o valor de HbA1c diminuiu a partir de um valor médio de 7,9% nos 3 grupos, para 6,6% nos indivíduos aleatorizados para liraglutido 3,0 mg (vs. 7,6% naqueles que receberam placebo, $p < 0,0001$).

O estudo SCALETM manutenção examinou a capacidade de liraglutido 3,0 mg para manter e aumentar a perda de peso $\geq 5\%$, obtida com uma dieta hipocalórica e a promoção de atividade física regular em indivíduos com excesso de peso ($IMC \geq 27$ kg/m² com comorbilidades) ou obesidade sem diabetes (30). Assim, os indivíduos foram aleatorizados (1:1) para receber liraglutido 3,0 mg ($n=212$) ou placebo ($n=210$) e, após 56 semanas, o grupo liraglutido perdeu $6,0 \pm 7,3$ kg (6,2% do peso inicial), em comparação com $0,1 \pm 6,9$ kg (0,2% do peso inicial) no grupo placebo ($p < 0,0001$). Da mesma forma, mais doentes tratados com liraglutido perderam $\geq 5\%$ (50,5 contra 21,8%, $p < 0,001$) e $\geq 10\%$ (26,1 vs. 6,3%, $p < 0,0001$) do peso inicial. As 56 semanas de tratamento foram seguidas por um período livre de fármaco durante 12 semanas, no qual foi constatado um aumento de peso em ambos os grupos. No entanto, os doentes previamente tratados com liraglutido 3,0 mg mantiveram uma redução de 4,1% em relação ao peso na aleatorização,

enquanto aqueles que receberam placebo ganharam 0,3% em relação ao peso na aleatorização.

O quarto estudo SCALETM, SCALETM Apneia do sono, foi desenhado para investigar a eficácia de liraglutido 3,0 mg na melhoria dos parâmetros relacionados com o sono e no peso corporal em 359 doentes obesos com síndrome de apneia obstrutiva do sono moderada a grave (SAOS) incapazes, ou não dispostos, a utilizar o dispositivo CPAP (31). A gravidade da SAOS foi determinada de acordo com o índice de apneia-hipopneia (IAH): normal ($IAH \leq 4,9$ eventos por hora de sono), ligeiro ($IAH: 5,0-14,9$ e/h), moderado ($IAH: 15,0-29,9$ e/h) e grave ($IAH \geq 30,0$ e/h) (34). No geral, 67,1% dos indivíduos apresentaram SAOS grave, com um IAH médio de 49,2 e/h. Os indivíduos foram aleatorizados (1:1) para receber liraglutido 3,0 mg ($n=180$) ou placebo ($n=179$). Após completarem as 32 semanas do estudo, o grupo liraglutido 3,0 mg obteve reduções significativas no IAH em comparação com placebo (12,2 vs. 6,1 e/h, $p=0,015$). Da mesma forma, uma maior percentagem de doentes resolveu o transtorno respiratório atingindo um IAH < 5 e/h (5,4% com liraglutido vs. 1,2% com placebo) e uma percentagem superior (26,2% vs. 19,3% com placebo) foi capaz de reduzir seu IAH abaixo de 15 e/h, classificando-se como SAOS ligeiro e tornando o uso do dispositivo CPAP desnecessário. O tratamento com liraglutido, no entanto, não se associou a uma diminuição significativa na saturação noturna de oxigénio ou mudanças na arquitetura do sono. Em relação ao peso, o tratamento com liraglutido 3,0 mg permitiu uma perda de 6,7 kg (5,7% do peso inicial), superior ao obtido com placebo (1,9 kg e 1,6% do peso inicial, $p < 0,0001$), com um maior número de indivíduos atingindo uma perda de peso $\geq 5\%$ (46,3% vs. 18,5%, $p < 0,0001$) e $\geq 10\%$ (23,4% vs. 1,7%, $p < 0,0001$).

Em relação à segurança e tolerabilidade, uma maior proporção de indivíduos que receberam liraglutido 3,0 mg apresentaram eventos adversos comparados com placebo (91,6% vs. 83,6%, respetivamente), sendo a frequência de eventos adversos graves ou fatais muito baixa em ambos os grupos de tratamento (6,3% vs. 4,6%). O perfil de segurança de liraglutido 3,0 mg foi consistente com os efeitos conhecidos em doentes com DM2 e os eventos adversos mais comuns foram de natureza gastrointestinal (28-31). Assim, a incidência de náuseas atingiu o seu pico durante o período de escalonamento da dose e foi superior nas doses mais elevadas (28-31). Na semana 12, a incidência de náuseas com liraglutido 3,0 mg foi cerca de 10%. As náuseas foram ligeiras (73%) ou moderadas (24%) e de natureza transitória. Apenas 3,0% dos indivíduos abandonaram o estudo devido à ocorrência de náuseas.

Os análogos do recetor do GLP-1 têm um modo de ação dependente da glicose, portanto a percentagem de hipoglicemias relatadas espontaneamente por doentes sem diabetes que receberam liraglutido foi baixa, sem registos de hipoglicemias graves (28). No estudo SCALEM Diabetes, os indivíduos tratados com liraglutido apresentaram uma maior taxa de hipoglicemias face aos tratados com placebo, particularmente no grupo também tratado com sulfonilureias (29). O tratamento com liraglutido 3,0 mg também associou-se ao aumento da frequência cardíaca de 2-3 batimentos por minuto, sem diferenças observadas na incidência de eventos cardiovasculares (28-31). Este efeito foi independente da dose e o retorno à frequência basal ocorreu rapidamente após a interrupção do tratamento. De facto, a segurança cardiovascular do liraglutido foi demonstrada no estudo LEADER, no qual doses de 1,8 mg reduziram em 13% o risco de ocorrência do composto de morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral isquémico não fatal (35).

Ao longo do programa SCALE, observou-se um ligeiro aumento nas concentrações séricas de amilase e lipase, mas o seu valor médio não excedeu o limite superior da normalidade, tendo normalizado após o final do tratamento (28, 29, 31). No decurso do estudo SCALEM obesidade e pré diabetes, as taxas de notificação de litíase biliar foram maiores com 3,0 mg de liraglutido do que com placebo (2,5/100 vs. 1,0/100 doentes-anos de exposição), enquanto que não se observaram diferenças na frequência de eventos hepato-biliares ao longo dos estudos SCALEM Diabetes, Manutenção ou apneia do sono (28-31).

O tratamento com liraglutido 3,0 mg não se associou a maior incidência de carcinoma em nenhum local, nem a disfunção tiroideia (aumento da concentração sérica de calcitonina ou incidência superior de carcinoma medular da tiroide). No estudo SCALEM Obesidade e pré diabetes, a frequência de reação no local da injeção foi de 22,4 e 14,9 eventos/100 doentes por ano de exposição a liraglutido e placebo, respetivamente, com percentagens semelhantes de reação alérgica entre tratamentos (2,6 vs. 3,2 eventos/100 doentes-ano de exposição) (28). Finalmente, o liraglutido não se associou a um aumento do risco de ocorrências psiquiátricas no geral, nem em maior incidência de depressão ou probabilidade de suicídio. O tratamento com liraglutido 3,0 mg também melhorou diferentes dimensões de qualidade de vida (função física, autoestima, vida sexual, ansiedade pública e de trabalho), bem como a pressão arterial, sistólica e diastólica, e o perfil lipídico (diminuição significativa nos valores de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides, juntamente com aumento no colesterol HDL), diminuindo também os valores da

proteína C reativa altamente sensível e aumentando os níveis de adiponectina (28-31, 36).

Naltrexona/bupropiona de libertação prolongada

A associação naltrexona/bupropiona foi aprovada pela Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde (INFARMED), e está disponível em Portugal desde o início de Julho de 2018. A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptção da dopamina e noradrenalina aprovado pela FDA como antidepressivo e fármaco para cessação tabágica (37, 38). A naltrexona é um antagonista dos opióides aprovado pela FDA para tratamento da dependência do álcool e dos opiáceos (37, 38). O mecanismo pelo qual a associação de ambos na forma de libertação prolongada (LP) induz perda de peso não é totalmente compreendida, embora se acredite que possa estar relacionado com a capacidade da bupropiona estimular os neurónios POMC/CART (proopiomelanocortina/transcrição regulada de cocaína e anfetamina) e da naltrexona para bloquear o receptor opióide do mesmo neurónio ao nível do núcleo arqueado (39).

O estudo COR-I (Contrave Obesity Research1) avaliou o efeito da associação naltrexona/bupropiona LP no peso corporal de doentes com excesso de peso e dislipidemia ou HTA e em doentes obesos, num estudo aleatorizado (40). Os participantes foram submetidos a uma dieta hipocalórica e exercício físico e aleatorizados (1:1:1) para: (i) naltrexona LP 32 mg/dia e bupropiona 360 mg/dia LP, em terapêutica combinada fixa (NB32); (ii) naltrexona LP 16 mg/dia e bupropiona LP 360 mg/dia em terapêutica combinada fixa (NB 16) ou (iii) placebo, duas vezes dia per os durante 56 semanas. A variação no peso corporal foi de -6,1% no grupo naltrexona 32 mg e bupropiona ($p < 0,0001$ vs. placebo), -5,0% no grupo naltrexona 16 mg e bupropiona ($p < 0,0001$ vs. placebo), e -1,3% no grupo placebo (40).

No estudo COR-II, em dupla ocultação, que incluiu 1496 doentes obesos ou com excesso de peso e dislipidemia e/ou HTA, os participantes foram distribuídos por: (i) naltrexona LP 32 mg/dia e bupropiona LP 360 mg/dia ou (ii) placebo, durante 56 semanas (41). Nos doentes tratados com NB constatou-se uma melhoria significativa do peso inicial (-6,4% vs -1,2%, $p < 0,001$) e dos marcadores de risco cardiometabólicos, bem como melhoria na qualidade de vida e controlo do apetite (41). O aumento da dose de naltrexona para 48 mg não produziu aumento significativo na perda de peso.

O estudo COR-Diab, avaliou a eficácia da terapêutica com 32 mg de naltrexona LP e bupropiona 360 mg LP, ao longo de 56 semanas, em indivíduos com

diabetes mellitus tipo 2 e excesso de peso ou obesidade, com e sem fármacos antidiabéticos orais (excluindo aqueles sob tratamento com insulina e/ou análogos do receptor do GLP-1) (42).

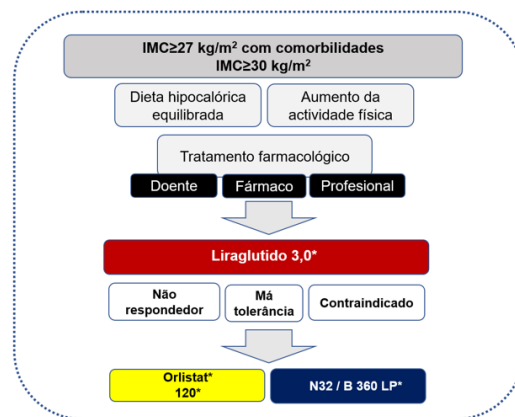
A terapêutica com NB nos doentes com DM2 e excesso de peso/obesidade associou-se a maior redução do peso (redução de 3,7% vs. -1,7%, $p < 0,001$), com uma maior proporção de doentes que atingiram uma perda de peso $\geq 5\%$ (53,1%), comparativamente ao placebo. A terapêutica NB associou-se ainda a melhoria de controlo glicémico, com uma percentagem maior de doentes atingindo nível de HbA_{1c} $\leq 7,0\%$ e diminuição dos fatores de risco cardiovasculares (42).

No último dos estudos de COR, todos os doentes incluídos receberam um programa estruturado de mudanças alimentares e comportamentais (COR-BMOD, behaviour modification), enquanto foram randomizados para receber naltrexona 32 mg e bupropiona 360 de LP (n=591) ou placebo (n=202) (43). Com essa abordagem, às 56 semanas, a perda de peso foi maior do que a observada nos 3 estudos anteriores (-9,3% vs -5,1%, $p < 0,001$), com 80,4% dos doentes tratados com NB a diminuir $\geq 5\%$ do peso inicial (43).

Cada comprimido de naltrexona/bupropiona contém 8 mg de naltrexona e 90 mg de bupropiona de LP. A prescrição inicial deve ser de um comprimido por dia de manhã, aumentando 1 comprimido por semana até uma dose máxima de 2 comprimidos pela manhã e 2 comprimidos à tarde (32/360 mg). A terapêutica deve ser descontinuada se às 16 semanas a perda de peso for $\leq 5\%$ (12 semanas após a dose de manutenção).³⁷ Os efeitos secundários da associação NP são náuseas (mais frequente), cefaleias, vômitos, tonturas, insónia e secura da boca (37)

¿COMO ESCOLHER O MELHOR FÁRMACO PARA CADA DOENTE? A INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento com liraglutido deve ser considerado a primeira opção entre as três opções farmacológicas atualmente disponíveis na Europa (figura 1).



As razões para essa escolha são baseadas na maior experiência disponível com o liraglutido, os efeitos adversos escassos e conhecidos, os efeitos benéficos demonstrados na doença cardiovascular e a maior eficácia demonstrada na redução de peso. Devemos evitar o seu uso na presença de uma história de pancreatite ou colecistite, e no caso de doentes com neoplasia endócrina múltipla e história de carcinoma medular da tiroide. Dado que a experiência clínica é ainda reduzida, recomenda-se prudência quando se pretende usar em doentes com patologia renal ou hepática avançada, com história de coledite e gastroparésia. Nos casos em que o liraglutido está contraindicado, é mal tolerado ou não é eficaz, devemos considerar a mudança para outra opção de tratamento.

O orlistato está indicado em doentes sem doença intestinal que não admitem medicação com possíveis efeitos centrais, mas não esperam grandes reduções do peso. A associação de bupropiona-naltrexona beneficiará doentes com tendência a petiscar, com alguma impulsividade alimentar ou transtorno de compulsão alimentar periódica, dificultando a sua adesão adequada à dieta. Antes da sua prescrição, as contraindicações para o seu uso devem ser revistas, tais como a interferência com fármacos antiepiléticos, a impossibilidade de utilização em doentes com hipertensão não controlada, com transtornos alimentares (anorexia nervosa e bulimia), com depressão grave, em doentes a fazer tratamento com inibidores da monoamina oxidase (IMAO), naqueles que estão em fase inicial de abstinência alcoólica ou em tratamento com opiáceos. Atenção especial deve ser dada à presença de arritmias cardíacas, glaucoma de ângulo estreito, enxaquecas persistentes, crises de ansiedade generalizada, doença bipolar e alterações hepáticas ou renais.

CONCLUSÃO

A obesidade, até agora praticamente órfã de tratamentos farmacológicos, tem sido uma doença sem a opção de beneficiar de uma abordagem

múltipla, não só com base na aquisição de hábitos saudáveis. Assim, doentes obesos que não respondem corretamente à dieta hipocalórica e ao aumento da atividade física devem ser considerados candidatos a beneficiarem do tratamento farmacológico.

Tratar a obesidade farmacologicamente não representa uma ameaça para os sistemas de saúde, nem deve contribuir para ignorar tudo o que subjaz à doença. O grande erro consiste em acreditar que identificar um cidadão como obeso o estigmatiza, que chamar obeso a alguém com IMC superior a 30 kg/m² é um insulto ou uma afronta à sua dignidade e que o que não gastarmos em prevenção terá de ser fatalmente gasto no tratamento das sequelas da doença.

Tanto a SEEDO quanto o SPEO consideram que somente depois de ter todas as pessoas com obesidade corretamente diagnosticadas, avaliadas, aconselhadas e tratadas se poderá manter o nosso Sistema de Saúde no nível de excelência que lhe deve corresponder.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64 (Suppl 1): 15-22.
2. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25-64 years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69: 579-587.
3. Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012; 13: 388-392.
4. Soriguer F, Goday A, Boch A, Bordiú E, Calle A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. The Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012; 55: 88-93.
5. Aranceta J, Perez RC, Serra ML, Ribas BL, Quiles IJ, Vioque J, et al. Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study. *Med Clin (Barc).* 2003; 120: 608-612.
6. Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM, Dégano IR, Cabrera de León A, Guembe MJ et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health.* 2013; 13: 542.
7. Goday-Arnó A, Calvo-Bonacho E, Sánchez-Chaparro MA, Gelpi JA, Santamaría S, Navarro RI et al. Alta prevalencia de obesidad en una población laboral en España. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60: 173-178.
8. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física IAN-AF, 2015-2016. Available online: http://ciafel.fade.up.pt/modules/file_repository/data/Site/relatorio_resultados_ian_af.pdf [Accessed 29 Julio, 2019].
9. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation.* 2014; 129 (Suppl 2): S102-138.
10. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond).* 2015; 39: 1188-1196.
11. Sumithran P, Proietto J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *Clin Sci (Lond).* 2013; 124: 231-241.
12. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1279-1290.
13. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA.* 2014; 311: 74-86.
14. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet.* 1998; 352: 167-172.
15. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 281: 235-242.

16. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res.* 2000; 8: 49-61.
17. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1033-1041.
18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. 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. *Diabetes Care.* 2004; 27: 155-161.
19. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 434-447.
20. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, Ose L, Moccetti T, Schouten JA et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46: 405-410.
21. Hvizdos KM, Markham A. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs.* 1999; 58: 743-760.
22. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs.* 1998; 56: 241-249
23. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 97: 27-42.
24. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55: 657-672.
25. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non diabetic adults. *Int J Obes.* 2014; 38: 784-793.
26. Flint A, Kapitza C, Zdravkovic M. The once-daily human GLP-1 analogue liraglutide impacts appetite and energy intake in patients with type 2 diabetes after short-term treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 958-962.
27. Horowitz M, Flint A, Jones KL, Hindsberger C, Rasmussen MF, Kapitza C et al. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 97: 258-266.
28. 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. *N Engl J Med.* 2015; 373: 11-22.
29. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 314: 687-699.
30. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie diet induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 1443-1451.
31. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40: 1310-1319.
32. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017; 389: 1399-1409.
33. Pi-Sunyer FX. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1526-1527.
34. The American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999; 22: 667-

- 689.
35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-322.
36. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes.* 2016; 6: 233-242.
37. Greig SL, Keating GM. Naltrexone ER/Bupropion ER: A review in obesity management. *Drugs.* 2015; 75: 1269-1280.
38. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1419-1427.
39. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, Erickson J, Guttadauria M, Fujioka K et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4898-4906.
40. 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. *Lancet.* 2010; 376: 595-605.
41. 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 (Silver Spring)* 2013; 21: 935-943.
42. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C et al; COR-Diabetes Study Group. 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.* 2013; 36: 4022-4029.
43. 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 (Silver Spring).* 2011; 19: 110-120.