

Bruno Geloneze<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes - LIMED, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

✉ **Bruno Geloneze**  
Rua Carlos Chagas, 420  
Cidade Universitária, Zeferino Vaz  
CEP: 13083-878  
Campinas - SP  
📧 [bgeloneze@terra.com.br](mailto:bgeloneze@terra.com.br)

Submetido: 19/12/2018  
Aceito: 16/01/2019

### RESUMO

A prevalência de obesidade e suas co-morbidades vem crescendo rapidamente no Brasil e no mundo, constituindo uma verdadeira pandemia com impactos sócio-econômicos importantes. O desenvolvimento de tratamentos efetivos na perda sustentada de peso, e com perfil de segurança adequado vem sendo buscado visando reduzir a obesidade e sua morbimortalidade. Com o recente advento de terapias baseadas em hormônios gastro-intestinais aliado à perspectiva futura de modulação segura da termogênese através da ativação do tecido adiposo marrom poderá ser possível ter um tratamento médico seguro e efetivo para a obesidade.

**Palavras-chave:** obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica, tecido adiposo marrom, hipotálamo

### ABSTRACT

The prevalence of obesity and its comorbidities has been growing rapidly in Brazil and the world, constituting a true pandemic with important socio-economic impacts. The development of effective treatments for sustained weight loss and adequate safety profile has been sought to reduce obesity and its morbidity and mortality. With the recent advent of gastrointestinal hormone-based therapies coupled with the future prospect of safe modulation of thermogenesis through the activation of brown adipose tissue it may be possible to have safe and effective medical treatment for obesity.

**Keywords:** obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, brown adipose tissue, hypothalamus

## INTRODUÇÃO

A prevalência crescente de diabetes e obesidade representa um grave problema de saúde sociedades modernas, incluindo o Brasil. A obesidade é caracterizada por um excesso de gordura corporal resultante de um excesso crônico de ingestão energética em relação ao gasto energético. Na progressão da obesidade, a deposição de lipídios no tecido adiposo pode “ultrapassar” a capacidade de armazenamento dos adipócitos, resultando em concentrações elevadas de triglicerídeos e ácidos graxos circulantes e acumulação inadequada destas gorduras em vários tecidos, dentre os quais o fígado, o pâncreas e o músculo esquelético.

Os depósitos de gordura em tais tecidos ectópicos resultam em alterações funcionais locais com repercussão sistêmica levando à inflamação subclínica crônica, estresse do retículo endoplasmático (ER), disfunção endotelial, resultando em comorbidades clínicas da obesidade, como a resistência à insulina e o diabetes tipo 2 (DM2) (HOTAMILISGIL et al., 1996).

Os primeiros tratamentos desenvolvidos para a perda de peso não alcançaram a expectativa da perda sustentada e segura de peso. De fato, os resultados oscilaram entre perdas significativas ou não de peso, mas acompanhadas de risco intoleráveis de efeitos adversos e potencial de drogadição, tornando tais terapias insustentáveis no longo prazo. Cumpre ressaltar que a obesidade é uma condição crônica e recidivante e demanda um tratamento igualmente crônico e sustentável no longo prazo. No entanto, houve um progresso importante nos últimos anos, e o surgimento de novas terapias. Em particular, o tratamento da obesidade baseado no agonismo do receptor GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) tem demonstrado reduções significativas de peso com um perfil de segurança aceitável. O agonismo GLP-1 tem servido de base para o desenvolvimento de novos fármacos que incorporam a ativação de outras vias hormonais importantes, tais quais: GIP (glucose insulinotropic polypeptide), FGF-21 (fibroblast growth factor 21), glucagon, entre outros; visando amplificar a potência de perda sustentada de peso. Vários componentes multiagonistas unimoleculares há pelo menos 10 anos (DAY et al., 2009).

Nesta revisão, apresentamos as conquistas e as decepções na moderna farmacologia para perda de peso e discutimos o surgimento destes multiagonistas unimoleculares como um caminho promissor para uma nova era do tratamento da obesidade.

## REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

### Tratamento da Obesidade: Aprendendo com Erros (muitos) e Acertos (poucos) do Passado

A farmacologia moderna para perda de peso começa perto do final do século XIX, onde a crescente

industrialização, urbanização e mudança no estilo de vida impulsionou a demanda por medicamentos para controlar o peso corporal. Os médicos estavam engajados para satisfazer uma geração que estava ansiosa para obter uma pílula que pudesse “derreter” a massa gorda dentro de pouco tempo segundo relatos da primeira metade do século XX (RODGERS et al., 2012; ADAN, 2013). Numa visão geral, os medicamentos foram usados até recentemente visando modular o sistema nervoso central para o controle da fome e da saciedade, redução da absorção de nutrientes ou aumento do gasto calórico. Num olhar retrospectivo, podemos afirmar que a procura de drogas anti-obesidade não foi cuidadosa e desrespeitou preceitos éticos e científicos, além de ter sido utilizado primariamente para fins estéticos em várias situações, e não para o controle e melhora das comorbidades, como atualmente se propõe.

### *Hormônios da Tireóide*

A glândula tireóide é conhecida há séculos por sua capacidade de aumentar a taxa metabólica. Existem relatos clínicos datados da década de 1890 na redução de peso a partir da utilização de extratos de tireóide derivados de ovelhas (MCCONE, 1897). Devido à sua capacidade de reduzir o peso corporal e melhorar o lipídio metabolismo, hormônio da tireóide também se tornou um dos principais componentes ativos das famosas pílulas arco-íris (do inglês, Rainbow Pills) nos anos 1960 nos EUA, cuja versão brasileira continha além do T3, também diuréticos, laxantes e anorexígenos de ação central. Contudo, o potencial farmacológico T3 é restrito por efeitos adversos, predominantemente de natureza cardiovascular, com risco de hipertensão, arritmias cardíacas e morte súbita. No entanto, a ação hepática do T3 para melhorar o metabolismo lipídico faz deste hormônio – ou seus análogos – a base para o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento de dislipidemias (FINAN et al., 2016a).

### *Dinitrofenol*

Durante a Primeira Guerra Mundial, o 2,4-dinitrofenol (DNP) foi uma substância usada na fabricação de explosivos (PERKINS, 1919). O DNP também era comumente usado como um corante, preservação da madeira, desenvolvimento fotográfico e como um herbicida (HARPER et al., 2001; GRUNDLINGH et al., 2011). Uma overdose de DNP resulta em superaquecimento, febre, e, eventualmente, a morte (PERKINS, 1919; TAINTER et al., 1934). Em 1933, pesquisadores da Universidade de Stanford publicou o primeiro relatório clínico sobre o emagrecimento com o uso de DNP (TAINTER et al., 1933). A administração em dose diária entre 3 e 5 mg / kg, resultava na perda de peso relatada de 1,5 kg por semana. O efeito

farmacológico era resultado da capacidade do DNP de aumentar a taxa metabólica através de desacoplamento mitocondrial, favorecendo a produção de calor sobre a síntese de ATP (CUTTING et al., 1933; TAINTER et al., 1935). Quando usado em uma dose de 300 mg / d, perda de peso induzida por DNP parecia ser bem tolerada, segundo critérios da época, e associado a um aumento na taxa metabólica de 50% (TAINTER et al., 1933, 1934; DUNLOP, 1934). Na sequência da sua perda de peso em 1933, o interesse no DNP foi muito grande. Só em 1934, a Stanford Clinics forneceu mais de 1.200.000 cápsulas DNP aos médicos ou diretamente aos pacientes (TAINTER et al., 1934). Os efeitos adversos clássicos do DNP incluem hipertermia, taquicardia, diaforese, taquiplnéia, náusea e vômito (GRUNDLINGH et al., 2011). Além disso, relatos de efeitos adversos no fígado, coração, musculares e frequentes cataratas e cegueira (MACBRYDE e TAUSSIG, 1935) levou o FDA em 1935 a afirmar que "o tratamento de uma condição crônica leve como a obesidade com agente tóxico capaz de induzir lesões graves e morte parece injustificado" (COLMAN, 2007). O uso de DNP não desapareceu completamente apesar da proibição em 1938. Em 1981, um médico USA reiniciou a comercialização do DNP distribuindo pílulas dietéticas manipuladas com DNP, como terapia intracelular de hipertermia em sua clínica particular de perda de peso (KURT et al., 1986; GRUNDLINGH et al., 2011). Apesar dessa história duvidosa, o DNP continua sendo uma substância de droga ilegal empregada por fisiculturistas que descuidados ou mal orientados em arriscam sua saúde para derreter a gordura.

## Anfetaminas

Na década de 1940, as anfetaminas ganhou rápida popularidade, em virtude do efeito potente de supressão do apetite, e o FDA aprovou o uso da metanfetamina desoxifedrina para o tratamento da obesidade em 1947 (COLMAN, 2005). A supressão do apetite da metanfetamina reside na sua capacidade de estimular a síntese e liberação de catecolaminas, especialmente dopamina, em terminais nervosos do SNC. Isso leva a um aumento taxa metabólica e estimulação de circuitos anorexigêncios hipotalâmicos anoréxicos. (HEISLER et al., 2002; GARFIELD e HEISLER, 2009; KUO et al.; 2012; JONES E BLOOM, 2015). Com sua crescente utilização observou-se o seu grave efeito de adição. O uso de desoxiefredrina para redução do peso corporal não era a finalidade inicialmente pretendida. De fato, o seu uso visava o tratamento da narcolepsia, da depressão, da síndrome de Parkinson pós-encefálica, do alcoolismo, da arteriosclerose cerebral e da febre do feno (COLMAN, 2005). O potencial viciante e o abuso da desoxiefredrina dificultou seu uso farmacológico para tratar obesidade e inspirou empresas farmacêuticas para desenvolver análogos químicos para manter o efeito

anoréxico, mas com muito menos problemas de segurança. Até 1960, vários derivados de anfetaminas, tais como: fenmetrazina, fendimetrazina, dietilpropiona, fentermina e benzafetamina, foram registradas pelo FDA para uso como um complemento ao estilo de vida mudança no tratamento da obesidade (COLMAN, 2005). Tal qual outras anfetaminas, os congêneres atuam como simpatomiméticos para estimular a liberação de monoaminas, especialmente dopamina e / ou norepinefrina no SNC. O suposto potencial aditivo reduzido nos derivados continuou sendo reconhecido (GOTESTAM e ANDERSSON, 1975). Uma grande meta-análise compreendendo mais de 200 estudos e mais de 10.000 indivíduos concluíram que os derivados de anfetaminas, embora estatisticamente significativos na redução do peso corporal, são apenas marginalmente mais eficazes em relação ao tratamento com placebo (COLMAN, 2005). Além disso, a relevância dessa pequena diferença estatística é desprezível em face da pouca relevância clínica em face dos efeitos adversos. No ano de 2011, o Brasil, diferente dos EUA, conseguiu banir a fabricação e comercialização desses agentes. Nos EUA, alguns derivados de anfetaminas ainda permanecem aprovados não apenas para uso isolado, como em combinações com outras drogas, que discutiremos mais adiante, ressaltando a sua improvável, e igualmente desnecessária, aprovação no Brasil.

## Serotoninérgicos

1. Fenfluramina. A partir das restrições houve uma atenuação no interesse clínico do uso de anfetaminas e seus derivados para tratar a obesidade durante a década de na década de 1960. O interesse pelas anfetaminas foi subitamente reativado em 1973 quando o primeiro serotoninérgico, a fenfluramina, recebeu aprovação para o tratamento de obesidade. A fenfluramina promove a sua ação anoréctica através da estimulação a liberação de serotonina (5HT) dos neurônios do SNC, e ao mesmo tempo inibe a sua recaptação axonal (COSTA et al., 1971; GARATTINI et al., 1986).

2. Fentermina-Fenfluramina. Em 1992, o interesse no uso de fenfluramina para diminuir o peso corporal foi promovido por um estudo clínico mostrando redução peso corporal quando administrado como adjuvante de fentermina (WEINTRAUB et al., 1992a). Os pacientes tratados com fentermina-fenfluramina (também conhecida como fen-fen) perderam uma média de 14,2% do peso em relação a 4,6% nos controles tratados com placebo (WEINTRAUB et al., 1992a).

3. Dexfenfluramina. Quando a dexfenfluramina é administrada numa dose de 15 mg duas vezes ao dia, a perda de peso era de 3-6 kg subtraída pela perda com placebo, dependendo da duração do tratamento (FINER et al., 1988; HOLDAWAY et al., 1995). No entanto, logo após a dexfenfluramina ser aprovada em 1996 pelo FDA, surgiram relatos clínicos que ligavam, ambas, fenfluramina e dexfenfluramina com o desenvolvimento de hipertensão

pulmonar doença cardíaca valvular (CANNISTRA et al., 1997; CDC, 1997; CONNOLLY et al., 1997). O aumento da prevalência de regurgitação valvular associada ao uso de dexfenfluramina desaparecia entre 3 a 5 meses após a descontinuação tratamento (WEISSMAN et al., 1999), mas apesar disso, o fabricante voluntariamente descontinuou a comercialização de fenfluramina e da dexfenfluramina em 1997 (WEISSMAN et al., 1998).

4. Sibutramina. Em 1997, o mesmo ano em que fenfluramina e dexfenfluramina foram removidas do mercado, o FDA aprovou a sibutramina, um inibidor da receptação de serotonina e de norepinefrina, para o tratamento da obesidade. Em contraste com outras substâncias inibidoras da receptação de monoaminas, a sibutramina tem pequena relevância como droga antidepressiva (BELLO e LIANG, 2011), mas reduz o peso corporal através da inibição da ingestão de alimentos e estimulação do gasto energético (HEAL et al., 1998; ASTRUP, 2010). A perda de peso induzida pela sibutramina é acompanhada por melhorias na glicemia, triglicérides e colesterol LDL, bem como na melhora da resistência à insulina (TAMBASCIA, GELONEZE et al, 2003), mas notadamente acarreta um aumento na pressão arterial (FUJIOKA et al., 2000; WOOLTORTON, 2002). Além disso no estudo SCOUT houve um risco aumentado para evento cardiovasculares, tais quais a arritmia cardíaca (WOOLTORTON, 2002; JAMES et al., 2010). A perda de peso relativamente leve alcançada sibutramina, juntamente com um aumento do risco de efeitos adversos levou a FDA em 2010 a retirar sibutramina da distribuição. Levando em consideração que a sibutramina é efetiva, de baixo custo e que o estudo SCOUT foi conduzido em pessoas com alto risco cardiovascular, cuja contra-indicação já era estabelecida, as autoridades brasileiras acertadamente mantêm a comercialização no Brasil.

Combinação de Fentermina e Topiramato (Qsymia). Embora a comercialização de fenfluramina fora descontinuada em 1997 devido a efeitos adversos cardiovasculares, a fentermina, quando usado em conjunto com o topiramato permanece aprovada para o tratamento da obesidade desde 2012. O topiramato nunca foi aprovado para tratar a obesidade, mas quando administrado como adjuvante da fentermina, a perda de peso desta combinação é maior como tratamento apenas com fentermina ou topiramato (ARONNE et al., 2013). Apesar dos resultados positivos na literatura (GARVEY et al., 2012; WINSLOW et al., 2012; ARONNE et al., 2013). Em nossa opinião, parece contra intuitivo que drogas pouco eficazes e com perfil de segurança limitado, possam, em combinação serem utilizadas à luz do conhecimento científico atual.

### *Inibição da Lipase Intestinal com Orlistate*

O orlistate é um inibidor de lipase que limita a disponibilidade de ácidos graxos para absorção, (DRENT et al., 1995). O resultado da má absorção de gordura é um

balanço energético negativo que produz uma perda de peso subtraída por placebo em de 2,6% (DAVIDSON et al., 1999; KHERA et al., 2016). A perda modesta de peso, apesar de associada com melhoras metabólicas (ZELBER-SAGI et al., 2006, LOPES, GELONEZE et al, 2013), ainda está associada com problemas clínicos, tais quais a defecação espontânea, consistência fecal anormais devido à esteatorréia, e também com deficiências em vitaminas lipossolúveis (MELIA et al., 1996; MCDUFFIE et al., 2002). A utilização clínica de orlistate segue ativa, mas cada vez menos frequente.

### *Lorcaserina*

A lorcaserina (Belviq) é um agonista seletivo do receptor serotonina 2C, que tem sido frequentemente referido como de terceira geração à base de 5-HT (BURKE e HEISLER, 2015). Lorcaserina foi demonstrou promover saciedade reduzindo 3,2% do peso corporal subtraído por placebo em adultos com sobrepeso e obesidade (SMITH et al., 2010). O perfil de segurança cardiovascular da lorcaserina foi recentemente publicado, porém existe uma série de eventos adversos relacionados ao SNC, como dor de cabeça, tontura, fadiga e náusea. Tais efeitos colaterais em conjunto com a perda modesta de peso, desencorajam a utilização de lorcaserina na prática clínica.

### *Rimonabanto*

O rimonabanto é um antagonista inverso do receptor canabinóide tipo I (CB1R) que pode reduzir o peso corporal através da modulação dos neurônios relacionados à fome e à saciedade, quanto os circuitos hedônicos da alimentação (COTA et al., 2006). Apesar de um pronunciado efeitos anti-obesidade com perda de peso com placebo-subtração de 2,6 a 6,3 kg (DESPRES et al., 2005; VAN GAAL et al., 2005; PI-SUNYER et al., 2006), o uso clínico de rimonabanto foi descontinuado em 2009 devido a graves efeitos adversos psiquiátrico (Sam et al., 2011). Antes do desenvolvimento clínico ser interrompido, o rimonabanto demonstrava efeitos promissores na melhora do controle glicêmico e diminuição de fatores de risco cardiometabólicos (DESPRES et al., 2005; VAN GAAL et al., 2008) A pesquisa nesse grupo de drogas continua visando desacoplar os benefícios metabólicos dos eventos prejudiciais (SIMON e COTA, 2017). Esperamos que uma nova geração de antagonistas CB1 possa surgir com um novo perfil de segurança.

### *A era dos peptídeos intestinais no tratamento da obesidade*

#### *Liraglutida*

A Liraglutida na dose 3,0 mg foi aprovada pela FDA em 2014 para o gerenciamento de peso. A liraglutida mimetiza o hormônio incretínico gastrointestinal, o glucagon-like peptídeo-1, que é liberado em resposta à

ingestão de alimentos (GELONEZE et al., 2017). É também aprovado para o tratamento de diabetes tipo 2 em doses até 1,8 mg. Entre os paciente com obesidade e sem diabetes, verificou-se que 3,0 mg por dia de liraglutida reduz a fome, diminui a ingestão de alimentos e retarda o esvaziamento gástrico. A liraglutida foi submetida a três ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos para eficácia e segurança. Os participantes foram randomizados para receber liraglutida (3,0 mg sc por dia) ou placebo para perda de peso inicial - SCALE (pacientes sem diabetes) (PI-SUNYER et al., 2015) e SCALE Diabetes (pacientes com diabetes), (DAVIES et al, 2015) ou para manutenção do peso após perda ponderal inicial (SCALE Maintenance) (WADDEN et al., 2013). Em todos os estudos os pacientes receberam aconselhamento e seguimento referentes a modificações dietético-comportamentais. A perda de peso, após subtração do grupo que recebeu recomendações para mudanças de estilo de vida mais o placebo injetável, foi de 5,4%, 4,0% e 6,1%, respectivamente, nos testes SCALE, SCALE Diabetes e SCALE Maintenance. As melhoras clínicas foram dependentes da dose com reduções nos fatores de risco cardiovasculares; no entanto, houve um pequeno aumento na frequência cardíaca. Recentemente, resultados de resultados de três anos foram publicados mostraram os benefícios de perda de peso à saúde em termos de redução do risco de diabetes em indivíduos com obesidade e pré-diabetes (LE ROUX et al., 2017). Os efeitos adversos mais comuns incluem náusea, diarreia, constipação e vômitos.

A resposta clínica positiva com liraglutida no sentido de perda de peso com perfil de segurança confortável para pacientes e prescritores fomenta a expectativa positiva no desenvolvimento de novos peptídeos com ação metabólica, cujo representante mais próximo é a semaglutida e, mais adiante, os agonistas duplos GLP-1/glucagon, GLP-1/GIP, GLP-1/FGF-21, além dos agonistas triplos GLP-1/GIP/glucagon.

A nosso ver, a era dos peptídeos decreta o encerramento, ou, no mínimo, uma intensa retração na pesquisa e desenvolvimento de agentes neurotransmissores com ação direta, porém inespecífica no sistema nervoso central, cuja experiência nefasta de um passado recente não precisa ser repetida.

### Futuro do tratamento farmacológico da obesidade: uma breve citação das drogas em desenvolvimento

Dentre os medicamentos anti-obesidade em fases de desenvolvimento destacam-se as drogas de ação central: setmelanotida (agonista do receptor MC4R) (CHEN et al., 2015), velniperit (antagonista de neuropeptídeo Y) (YUKIOKA, 2010), a combinação do antidepressivo bupropiona com zonisamida (antiepilético) (GADDE et al., 2010) e novos bloqueadores dos receptores canabinóides tipo 1 (RANDALL et al., 2010).

Na categoria de peptídeos intestinais análogos de hormônios naturais existe a semaglutida (análogo de GLP-

1) (KLUGER, 2018), já aprovada para o tratamento do DM2 e com perdas ponderais potencialmente ainda maiores que a liraglutida que está sendo testada para a obesidade e deverá estar disponível nas formas injetável e oral. Também segue em desenvolvimento a davalintida (análogo da amilina) (MACK et al., 2010).

Seguindo a promissora era dos peptídeos intestinais encontram-se em fases avançadas de desenvolvimento os agonistas unimoleculares de ação dupla agonista dos receptores GLP-1 e glucagon (AMBERY et al., 2018), tri-agonistas GLP-1/GIP/glucagon (FINAN et al., 2015) e a combinação de pramlintide (análogo de PYY) com metreleptina (POWELL et al., 2011).

Citam-se ainda o beloraniba (inibidor da metionina aminopeptidase 2) (KIM et al., 2015), cetilistate (inibidor de lipase) (KOPELMAN et al., 2007), tesofensina (inibidor triplo de receptação de monoaminas) (ASTRUP et al., 2008), fator de crescimento de fibroblastos, FGF-21 (GIRALT et al., 2015), e as vacinas anti-obesidade contra a grelina (ALTABAS et al., 2015), a somatostatina (MONTEIRO, 2014) e o adenovírus-36 (NA et al., 2014).

## CONCLUSÃO

O tratamento da obesidade deve ser baseado na percepção de que a obesidade é uma enfermidade crônica, neuroquímica e recidivante. Sendo assim, a combinação de eficácia, sustentabilidade de longo prazo e perfil de segurança de excelência devem nortear a utilização dos medicamentos disponíveis assim como das novas moléculas vindouras. No momento, a liraglutida parece ser a mais completa droga para a obesidade como doença crônica, mas certamente deverá ser superada pelos novos peptídeos de múltiplo agonismo e/ou pela combinação de várias medicações ainda não disponíveis em baixas dosagens para pacientes precisa e individualmente selecionados.

## REFERÊNCIAS

ADAN, R. A. Mechanisms underlying current and future anti-obesity drugs. **Trends Neuroscience**, v. 36, n. 2, p. 133-140, feb. 2013.

AMBERY, P. et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. **Lancet**, v. 391, n. 10140, p. 2607-2618, jun. 2018.

ALTABAS, V.; ZJACIC-ROTKVIC, V. Anti-ghrelin antibodies in appetite suppression: recent advances in obesity pharmacotherapy. **Immunotargets. ImmunoTargets and Therapy**, v. 4, p. 123-30, jul. 2015.

ARONNE, L.J.; WADDEN, T.A.; PETERSON, C. et al. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. **Obesity**, v. 21, n. 11, p. 2163-2171, nov. 2013.

- ASTRUP, A.; MADSBAD, S.; BREUM, L. et al. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 372, n. 9653, p. 1906–13, nov. 2008.
- ASTRUP, A. Drug management of obesity—efficacy versus safety. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 3, p. 288–290, jul. 2010.
- BELLO, N.T.; LIANG, N.C. The use of serotonergic drugs to treat obesity—is there any hope? **Drug design, development and therapy**, v. 5, p. 95–109, feb. 2011.
- BURKE, L.K.; HEISLER, L.K. 5-Hydroxytryptamine medications for the treatment of obesity. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 27, n. 6, p. 389–398, jun. 2015.
- CANNISTRA, L.B.; DAVIS, S.M.; BAUMAN, A.G. Valvular heart disease associated with dexfenfluramine. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 9, p. 636, aug. 1997.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:1061–1066, 1999.
- CHEN, K.Y.; MUNIYAPPA, R.; ABEL, B.S. et al. RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 4, p. 1639–1645, apr. 2015.
- COLMAN, E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. **Annals of Internal Medicine**, v. 143, n. 5, p. 380–385, sep. 2005.
- COLMAN, E. Dinitrophenol and obesity: an early twentieth-century regulatory dilemma. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 48, n. 2, p. 115–117, jul. 2007.
- CONNOLLY, H. M. et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 9, p. 581–588, aug. 1997.
- COSTA, E.; GROPPETTI, A.; REVUELTA, A. Action of fenfluramine on monoamine stores of rat tissues. **British Journal of Pharmacology**, v. 41, n. 1, p. 57–64, jan. 1971.
- COTA, D. et al. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? **Brain Research Reviews**, v. 51, n. 1, p. 85–107, jun. 2006.
- DAVIES, M.J.; BERGENSTAL, R.; BODE, B. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. **JAMA**, v. 314, n. 7, p. 687–699, aug. 2015.
- DAY, J. W. et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. **Nature Chemical Biology**, v. 5, n. 10, p. 749–757, oct. 2009.
- DESPRÉS, J. P.; GOLAY, A.; SJÖSTRÖM, L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 20, p. 2121–2134, nov. 2005.
- DRENT, M. L. et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 19, n. 4, p. 221–226, apr. 1995.
- DUNLOP, D. M. The use of 2:4 dinitrophenol as a metabolic stimulant. **British Medical Journal**, v. 24, n. 1, p. 524–527, mar. 1934.
- FINAN, B. et al. Chemical hybridization of glucagon and thyroid hormone optimizes therapeutic impact for metabolic disease. **Cell**, v. 167, n. 3, p. 843–857.e14, oct. 2016a.
- FINAN, B., YANG, B., OTTAWAY, N. et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. **Nature Medicine**, v. 21, n. 1, p. 27–36, jan. 2015.
- FINER, N. et al. Effect of 6 months therapy with dexfenfluramine in obese patients: studies in the United Kingdom. **Clinical Neuropharmacology**, v. 11 (Suppl 1), p. S179–S186, 1988.
- FUJIOKA, K. et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Obesity & Metabolism**, v. 2, n. 3, p. 175–187, jun. 2000.
- GADDE, K. M. et al. Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 68, n. 8, p. 1226–1229, aug. 2007.
- GARATTINI, S.; MENNINI, T.; BENDOTTI, C. et al. Neurochemical mechanism of action of drugs which modify feeding via the serotonergic system. **Appetite**, v. 7 (Suppl), p. 15–38, 1986.
- GARVEY, W. T. et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 2, p. 297–308, feb. 2012.
- GELONEZE, B.; DE LIMA-JÚNIOR, J.C.; VELLOSO, L.A. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain-Adipocyte Axis. **Drugs**, v. 77, n. 5, p. 493–503, apr. 2017.
- GIRALT, M.; GAVALDA-NAVARRO, A.; VILLARROYA, F. Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 418, p. 66–73, dec. 2015.
- GÖTESTAM, K.G.; ANDERSSON, B.E. Self-administration of amphetamine analogues in rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 3, n. 2, p. 229–233, mar./apr. 1975.

- GRUNDLINGH, J. et al. 2,4-Dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. **Journal of Medical Toxicology**, v. 7, n. 3, p. 205–212, sep. 2011.
- HARPER, J.A.; DICKINSON, K.; BRAND, M.D. Mitochondrial uncoupling as a target for drug development for the treatment of obesity. **Obesity Reviews**, v. 2, n. 4, p. 255–265, nov. 2011.
- HEAL, D. J. et al. Sibutramine: a novel anti-obesity drug: a review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. **International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders**, v. 22 (Suppl 1), p. S18–S28, aug. 2009.
- HEISLER, L. K. et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. **Science**, v. 297, n. 5581, p. 609–611, jul. 2002.
- HOLDAWAY, I. M. et al. Effect of dexfenfluramine on body weight, blood pressure, insulin resistance and serum cholesterol in obese individuals. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 19, n. 10, p. 749–751, oct. 1995.
- HOTAMISLIGIL, G.S.; PERALDI, P.; BUDAVARI, A. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. **Science**, v. 271, n. 5249, p. 665–668, feb. 1996.
- JAMES, W. P. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 10, p. 905–917, sep. 2010.
- JONES, B.J.; BLOOM, S.R. The new era of drug therapy for obesity: the evidence and the expectations. **Drugs**, v. 75, n. 9, p. 935–945, jun. 2015.
- KHERA, R. et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 315, n. 22, p. 2424–2434, jun. 2016.
- KIM, D.D.; KRISHNARAJAH, J.; LILLIOJA, S. et al. Efficacy and safety of beloranib for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. **Diabetes Obesity & Metabolism**, v. 17, n. 6, p. 566–572, jun. 2015.
- KLUGER, A.Y.; MCCULLOUGH, P.A. Semaglutide and GLP-1 analogues as weight-loss agents. **Lancet**, v. 392, n. 10148, p. 615–616, aug. 2018.
- KOPELMAN, P. et al. Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. **International Journal of Obesity**, v. 31, n. 3, p. 494–499, mar. 2007.
- KUO, D. Y. et al. Involvement of neuropeptide Y Y1 receptor in the regulation of amphetamine-mediated appetite suppression. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 5, p. 842–850, oct. 2012.
- KURT, T. L. et al. Dinitrophenol in weight loss: the poison center and public health safety. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 28, n. 6, p. 574–575, dec. 1986.
- le ROUX, C. W. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. **Lancet**, v. 389, n. 10077, p. 1399–1409, apr. 2017.
- LOPES, T.; RIMLAND, C.; GELONEZE, B. et al. A chemometric model applied to fatty acid determination in blood. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 10, p. 1599–1605, 2013.
- MACBRYDE, C. M.; TAUSSIG, B. L. Functional changes in liver, heart and muscle, and loss of dextrose tolerance resulting from dinitrophenol. **JAMA**, v. 6, p. 13–17, 1935.
- MCCONE, J.F. Thyroid extract in obesity, with report of a case. **Pac Rec Med Sur**, v. 12, p. 288–289, 1897.
- McDuffie, J. R. et al. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. **Pharmacotherapy**, v. 22, p. 814–822, 2002.
- MACK, C. M. et al. Davalintide (AC2307), a novel amylinmimetic peptide: enhanced pharmacological properties over native amylin to reduce food intake and body weight. **International Journal of Obesity**, v. 34, p. 385–95, 2010.
- MONTEIRO, M.P. Obesity vaccines. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 10, n. 4, p. 887–895, dec. 2014.
- NA, H.N.; NAM, J.H. Proof-of-concept for a virus-induced obesity vaccine; vaccination against the obesity agent adenovirus 36. **International Journal of Obesity**, v. 38, p. 1470–1474, 2014.
- PERKINS, R.G. A study of munitions intoxications in France. **Public Health Rep**, v. 34, p. 2335, 1919.
- PI-SUNYER, F. X. et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 295, n. 7, p. 761–775, feb. 2006.
- POWELL, A.G.; APOVIAN, C.M.; ARONNE, L.J. New drug targets for the treatment of obesity. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, v. 90, n. 1, p. 40–51, jul. 2011.
- RANDALL, P.A.; VEMURI, V.K.; SEGOVIA, K.N. et al. The novel cannabinoid CB1 antagonist AM6545 suppresses food intake and food-reinforced behavior. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 97, n. 1, p. 179–184, 2010.
- RODGERS, R.J.; TSCHÖP, M.H.; WILDING, J.P. Anti-obesity drugs: past, present and future. **Disease Models & Mechanisms**, v. 5, p. 621–626, sep. 2012.
- SIMON, V.; COTA, D. Mechanisms in endocrinology: endocannabinoids and metabolism: past, present and future. **European Journal of Endocrinology**, v. 176, p. R309–R324, 2017.

SMITH, S.R.; WEISSMAN, N.J.; ANDERSON, C.M. et al. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group Multicenter, placebo controlled trial of lorcaserin for weight management. **New England Journal of Medicine**, v. 363, p. 245–256, 2010.

TAINTER, M.L. Treatment of acute dinitrophenol poisoning. **JAMA**, v. 104, p. 1071–1072, 1935.

TAINTER, M.L.; CUTTING, W.C.; STOCKTON, A.B. Use of dinitrophenol in nutritional disorders: a critical survey of clinical results. **American Journal of Public Health and Nation's Health**, v. 24, n. 10, p. 1045–1053, oct. 1934.

TAINTER, M.L.; STOCKTON, A.B.; CUTTING, W.C. Use of dinitrophenol in obesity and related conditions. **JAMA**, v. 101, p. 1472–1475, 1933.

TAMBASCIA, M. A. et al. Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 5, n. 5, p. 338–344, sep. 2003.

VAN GAAL, L. F. et al. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. **Lancet**, v. 365, p. 1389–1397, 2005.

WADDEN, T. A. et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 11, p. 1443–1451, 2013.

WEINTRAUB, M.; SUNDARESAN, P.R.; MADAN, M. et al. Long-term weight control study. I (weeks 0 to 34). The enhancement of behavior modification, caloric restriction, and exercise by fenfluramine plus phentermine versus placebo. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 51, n. 5, p. 586–594, may. 1992.

WEISSMAN, N. J. et al. Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. **New England Journal of Medicine**, v. 339, p. 725–732, 1998.

WEISSMAN, N.J.; TIGHE, J.F.; GOTTDIENER, J.S. et al. Prevalence of valvular-regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 34, n. 7, p. 2088–2095, dec. 1999.

WINSLOW, D. H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an oral, extended-release formulation of phentermine/topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. **Sleep**, v. 35, n. 11, p. 1529–1539, nov. 2012.

WOOLTORTON, E. Obesity drug sibutramine (meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. **Canadian Medical Association Journal**, v. 166, n. 10, p. 1307–1308, may. 2002.

YUKIOKA, H. A potent and selective neuropeptide Y Y5-receptor antagonist, S-2367, as an anti-obesity agent. *Nihon yakurigaku zasshi*. **Folia Pharmacologica Japonica**, v. 136, n. 5, p. 270–274, nov. 2010.

ZELBER-SAGI, S. et al. A double-blind randomized placebo controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical Gastroenterology Hepatology**, v. 4, n. 5, p. 639–644, apr. 2006.