



# TERAPÊUTICAS IMUNOCELULARES COM CÉLULAS T CAR

## INTRODUÇÃO

As células T CAR (Chimeric Antigen Receptor) constituem uma nova terapêutica imunocelular, na qual células T autólogas ou alogénicas são geneticamente modificadas para expressar um recetor antigénico quimérico anti-CD19. Esta terapêutica é produzida individualmente para cada doente.

Na Europa, o tisagenlecleucel está aprovado para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda refratária em crianças e adultos jovens, assim como para o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, enquanto que o axicabtagene ciloleucel está aprovado para o tratamento do LDGCB recidivante/refratário de alto grau em doentes adultos e para o linfoma de grandes células B primário do mediastino (LGCBPM). O seu uso foi aprovado após duas ou mais linhas de tratamento sistémico. Ambos os medicamentos são fruto de engenharia genética com células T autólogas que têm como alvo o CD19 localizado nas células malignas.<sup>1,2</sup>

## MECANISMO DE AÇÃO

Os medicamentos de imunoterapia com células T autólogas modificadas ligam-se às células que expressam o CD19 (células tumorais e células B normais). Após a interação das células T CAR anti-CD19 com as células alvo que expressam o CD19, os domínios coestimuladores CD28 e CD3-zeta para o axicabtagene e o CD137 para o tisagenlecleucel ativam cascatas de sinalização a jusante que levam à ativação e proliferação de células T, à aquisição de funções efetoras, à secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Esta sequência de acontecimentos causa a apoptose e necrose das células alvo com expressão de CD19.

Estes produtos diferem na rapidez de expansão e no tempo que persistem no organismo, o que tem a ver com a coestimulação.<sup>2</sup>

## PROCESSO DE PRODUÇÃO DAS CÉLULAS T CAR

O processo de produção das células T CAR começa através da colheita de células mononucleares periféricas através da leucofere-se. O produto é transferido, sendo as células

T CD3+ separadas, expandidas e ativadas. A transdução génica CAR é realizada nas células T através de um vetor, sendo usado um lentivírus ou um retrovírus. A modificação genética é realizada utilizando um vetor viral derivado de um retrovírus para o axicabtagene ciloleucel e um lentivírus para o tisagenlecleucel que leva um novo gene que codifica para o recetor do antigénico quimérico anti-CD19. As células T CAR são expandidas *in vitro* e são depois administradas no doente.<sup>3</sup>

## MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS EM PORTUGAL

Axicabtagene ciloleucel é um recetor quimérico do antigénio da célula T (T CAR) e está disponível em Portugal desde 18/03/2019 através de um Programa de Acesso Precoce (PAP) com custos, nas seguintes indicações: tratamento de doentes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com LDGCB e LGCBPM, recidivantes ou refratários após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, na população não elegível para transplantação autóloga de medula óssea.

A autorização de introdução no mercado do axicabtagene ciloleucel é suportada por dados do ensaio clínico ZUMA-1, em doentes adultos com linfoma não-Hodgkin de células B agressivo recidivante ou refratário. No estudo com um único braço, numa coorte de 101 doentes, 72% dos doentes (n=73/101) que receberam uma única perfusão de axicabtagene ciloleucel responderam à terapêutica, sendo que 51% (n=52/101) obtiveram uma resposta completa (CR). Um ano após a infusão, 60,4% dos doentes estavam vivos e a mediana da sobrevivência global (OS) não tinha sido atingida.<sup>2,4,5</sup>

O tisagenlecleucel está disponível em Portugal desde 16/10/2019 através de um PAP ativo com custos, a ser usado nas seguintes indicações: doentes pediátricos e jovens adultos até aos 25 anos de idade com leucemia linfoblástica aguda de células B refratária, em recidiva após transplante ou em segunda recidiva ou posterior; e doentes adultos com LDGCB recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.<sup>6</sup>

A autorização de introdução no mercado do tisagenlecleucel é suportada por dados do ensaio clínico JULIET, em doentes adultos com linfoma não-Hodgkin de células B agressivo recidivante ou refratário. Neste ensaio foram avaliados 93 doentes, dos quais 52% obtiveram uma taxa de resposta global (ORR). A resposta completa (CR) foi obtida por 40% dos doentes e 12% só conseguiram resposta parcial (PR). Dos doentes com resposta completa, 83% mantinham esta resposta ao fim de 12 meses.<sup>3</sup>

Em ambos os ensaios, os doentes fizeram quimioterapia linfodepletora (condicionamento pré-tratamento), a qual consistiu em ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> e fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> durante 3 dias ou bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> durante 2 dias.<sup>4</sup> Esta linfodepleção permite a redução prévia da carga tumoral, minimizando o risco de rejeição do hospedeiro à perfusão das células T CAR alogénicas. Com o regime de condicionamento pré-tratamento, as células T CAR atingem mais facilmente o pico máximo de proliferação, o que aumenta a sua persistência *in vivo*, garantindo uma ação antitumoral mais prolongada e, consequentemente, maiores taxas de resposta.<sup>7</sup> A disponibilidade de células T CAR tem de ser confirmada antes de iniciar o regime de depleção linfocitária.

Cada saco de perfusão de axicabtagene ciloleucel é específico para um único doente e contém uma dispersão de células T CAR anti-CD19 em, aproximadamente, 68 ml para uma dose alvo de 2 x 10<sup>6</sup> células T CAR anti-CD19 positivas viáveis/kg de peso corporal (intervalo: 1 x 10<sup>6</sup> – 2 x 10<sup>6</sup> células/kg), com um máximo de 2 x 10<sup>8</sup> células T CAR anti-CD19.<sup>8</sup>

Cada saco de perfusão contém tisagenlecleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor antigénico quimérico anti-CD19. A composição celular e o número final de células variam entre os lotes de doente individual. Além de células T podem estar presentes células NK. A informação quantitativa sobre as células T CAR positivas viáveis/ml e o total de células no produto encontra-se na documentação específica que acompanha cada lote. Desta forma, poderão ser disponibilizados 1 ou mais sacos de perfusão contendo um total de 1,2 x 10<sup>6</sup>

a  $6 \times 10^8$  células T CAR positivas viáveis.<sup>6</sup> Estas terapêuticas devem ser iniciadas em centros qualificados por indicação e com a supervisão de um profissional de saúde, médico com experiência no tratamento de doenças neoplásicas hematológicas e com formação na administração e experiência em doentes tratados com este tipo de terapêutica. A autorização de comercialização das células T CAR obriga a cumprir um plano de gestão de risco que inclui estratégias para controlar as reações adversas que se descrevem na informação dos respetivos medicamentos. O uso destas terapêuticas obriga a um registo europeu centralizado dos doentes para monitorizar a segurança e a eficácia a longo prazo.<sup>8,9</sup>

## MONITORIZAÇÃO APÓS ADMINISTRAÇÃO

A síndrome de libertação de citocinas (SLC) é uma reação potencialmente fatal que se traduz numa resposta inflamatória sistémica através da libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-2, IL-6, TNF alfa, IFN gama, GM-CSF, MCP-1 e MIP-1 beta. A frequência e severidade da SLC estão relacionadas com a ativação e expansão dos linfócitos T. Este tipo de reação é variável no tempo, pode começar nas primeiras 24 horas após a infusão das células T CAR ou pode ser retardada. Os sintomas iniciais desta síndrome são febre, taquicardia, podendo progredir para hipotensão, hipoxia e disfunção multiorgânica.<sup>3</sup> Para combater este efeito adverso é usado o tocilizumab, um anticorpo monoclonal recombinante para o recetor IL-6. Os doentes com SLC severa respondem com uma a duas doses de tocilizumab.

Os centros hospitalares onde se fazem tratamentos com células T CAR devem ter disponíveis pelo menos duas doses de tocilizumab por doente antes da perfusão. Recomenda-se o seu uso a partir do grau 2 de SLC.<sup>10</sup>

No estudo ZUMA-1, apesar de quase todos os doentes terem desenvolvido SLC de qualquer grau (94/101), o efeito adverso mais comum foi a pirexia severa (77/101) e o grau 3 ou superior da SLC foi observado em 11% (12/108) dos doentes.<sup>11</sup>

O tempo mediano para o início de SLC foi de 2 dias (intervalo de 1 a 12 dias) e a duração

mediana foi de 7 dias, com um intervalo de 2 a 29 dias. O tempo mediano para o início das reações adversas neurológicas foi de 5 dias (intervalo de 1 a 17 dias) e a duração mediana foi de 13 dias (intervalo de 1 a 191 dias). Cerca de 98% de todos os doentes recuperaram da SLC e/ou das reações adversas neurológicas.<sup>11</sup> No estudo JULIET, a SLC foi observada em 58% (64/111) e os efeitos neurológicos em 21% (23/111) dos doentes.<sup>11</sup>

A compreensão da severidade da SLC e dos efeitos neurológicos ao longo do tempo é muito útil para compreender o desenrolar clínico destes eventos.<sup>11</sup>

O doente poderá ter alta hospitalar após os primeiros dez dias, contudo aconselha-se que o doente resida num alojamento a menos de 2 horas do centro nos primeiros 28 dias desde a perfusão.

Estes efeitos adversos são na sua generalidade manejáveis e reversíveis com as adequadas estratégias de tratamento.

## PAPEL DO FARMACÊUTICO HOSPITALAR NA GESTÃO DAS CÉLULAS T CAR

Por se tratar de medicamentos de uso exclusivo hospitalar, os farmacêuticos hospitalares têm a responsabilidade de contribuir para o uso racional dos mesmos, assumindo a responsabilidade técnica da aquisição, receção, armazenamento, conservação e dispensa, assim como estabelecer um sistema eficaz e seguro que garanta uma correta administração ao doente.<sup>10</sup>

Deverá ser elaborado um procedimento normalizado de trabalho do processo de gestão dos medicamentos contendo células T CAR. No processo de seleção, deve ser analisada a informação clínica do doente, a submissão e autorização da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) local, bem como a submissão ao Infarmed (Plataforma SIATS).

No momento da aquisição, o farmacêutico deve garantir e assumir a responsabilidade técnica da aquisição dos medicamentos contendo células T CAR, sendo o objetivo principal assegurar a disponibilidade destes para o tratamento dos doentes.

O medicamento é derivado de um procedimento de aférese, um processo clínico que geralmente se realiza no Serviço de Hematologia ou de Terapia Celular, diferente da obtenção de medicamentos convencionais.

A receção deve estar adaptada às condições específicas para medicamentos contendo células T CAR. São necessárias condições adequadas de conservação e transporte para o axicabtagene (-150°C) e para o tisagenlecleucel (-120°C) em contentor criogénico contendo azoto gasoso com a respetiva monitorização, bem como a verificação da integridade do medicamento, rotulagem e certificado de análise.<sup>6,8</sup>

Na conservação deverá existir um sistema de monitorização contínuo da temperatura. No ato da dispensa deverá ser realizada dupla verificação do nome do doente e do medicamento, registo da hora de retirada do medicamento do tanque de azoto e coordenação da descongelação com o momento da perfusão. A administração é da responsabilidade do pessoal de enfermagem.

## CONCLUSÃO

Terapêuticas de engenharia genética como as células T CAR representam um potencial para a mudança de paradigma no tratamento de doentes com cancro.

A complexidade de lidar com medicamentos geneticamente modificados e considerados “vivos” é um desafio para os investigadores, para os operadores logísticos, para as entidades reguladoras e para os pagadores, sejam eles públicos ou privados.

O objetivo é ajudar os doentes em diversas patologias oncológicas a beneficiar desta nova era de terapêutica imunocelular personalizada. A informação e formação das equipas multidisciplinares, doentes e cuidadores relativamente aos efeitos secundários desta terapêutica é muito importante para a deteção e intervenção precoce nos mesmos.<sup>10</sup>

FLORBELA BRAGA  
Farmacêutica Hospitalar Especialista  
Instituto Português de Oncologia Porto

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316. doi:10.3324/haematol.2019.229781
2. Mohty M, et al. CAR T-cell therapy for the management of refractory/relapsed high-grade B-cell lymphoma: a practical overview. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Apr 18. doi:10.1038/s41409-020-0892-7.
3. Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719841581.
4. Frigault MJ, Maus MV. State of the art in CAR T cell therapy for CD19+ B cell malignancies. *J Clin Invest*. 2020 Apr 1;130(4):1586-1594. doi:10.1172/JCI129208.
5. Chavez JC, Locke FL. CAR T cell therapy for B-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31(2):135-146. doi:10.1016/j.beha.2018.04.001
6. Resumo das Características do Medicamento Kymriah®. 23/08/18. [Acedido a: 23/09/2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pt.pdf)
7. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1404-1419. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0698.
8. Resumo das Características do Medicamento Yescarta®. 23/08/18. [Acedido a: 24/09/2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Yescarta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Yescarta-epar-product-information_pt.pdf)
9. Wall DA, Krueger J. Chimeric antigen receptor T cell therapy comes to clinical practice. *Curr Oncol*. 2020 Apr;27(Suppl 2):S115-S123. doi:10.3747/co.27.5283.
10. Alonso Herreros JM, Calleja Hernández MA, Carreras Soler MJ, Cordero Cruz AM, Garcia Pellicer J, Lizeaga Cundin G, et al. Procedimiento de gestión de medicamentos CAR-T. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. [Acedido a 24/08/2020] Disponível em: [https://gruposdetrabaja.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2019/PROCEDIMIENTO\\_DE\\_GESTION\\_DE\\_MEDICAMENTOS\\_CAR-T.pdf](https://gruposdetrabaja.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2019/PROCEDIMIENTO_DE_GESTION_DE_MEDICAMENTOS_CAR-T.pdf)
11. Locke FL, Go WW, Neelapu SS. Development and Use of the Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma: A Review. *JAMA Oncol*. 2020 Feb 1;6(2):281-290. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3869. PMID: 31697310.

# TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA OBESIDADE EM ADULTOS

A Organização Mundial da Saúde define quantitativamente o sobrepeso e a obesidade através dos valores do índice de massa corporal (IMC): peso (kg)/altura (m<sup>2</sup>).<sup>1</sup> O sobrepeso é definido por um IMC >25 kg/m<sup>2</sup> e a obesidade por um IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> [obesidade moderada (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade grave (35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) e a denominada mórbida (>40 kg/m<sup>2</sup>)].<sup>1,2</sup> As complicações de saúde derivadas do excesso de gordura corporal aumentam à medida que o IMC aumenta.<sup>3</sup>

A obesidade é um fator de risco para doenças cardiovasculares como a diabetes tipo 2, a hipertensão ou a dislipidemia.<sup>1,2,4,5</sup> O excesso de peso aumenta o risco de litíase biliar, refluxo gastroesofágico, apneia do sono, osteoartrite,<sup>2,6</sup> esteatose hepática,<sup>6</sup> cataratas e atraso na cicatrização de feridas.<sup>2</sup> A obesidade tem sido associada a um risco aumentado de cancro colorretal, da mama, endometrial, renal,<sup>2,5</sup> do ovário e da próstata. A obesidade pode ter consequências sociais e psíquicas ligadas a estigmatização e a discriminação.<sup>2</sup> As comorbidades associadas à obesidade aumentam a morbimortalidade e os custos com a saúde.<sup>7</sup>

Há medicamentos que causam ou agravam a obesidade por aumentarem o apetite ou a apetência por açúcar, perturbarem o metabolismo glucídico, modificarem a distribuição da gordura ou diminuam a atividade física. Entre os fármacos que favorecem o aumento de peso estão: hipoglicemiantes, neurolépticos (especialmente os atípicos), antidepressores, benzodiazepinas, lítio, antiepiléticos, piracetam, corticosteroides e alguns anti-histamínicos.<sup>2</sup>

## TRATAMENTO DA OBESIDADE

A obesidade é uma doença crónica e multifatorial que precisa de uma abordagem multidisciplinar,<sup>8</sup> requer um tratamento de longo prazo e estratégias eficazes para a manutenção do peso.<sup>9</sup>

As mudanças no estilo de vida são a base para controlar o excesso de peso.<sup>7</sup> Associar medidas dietéticas equilibradas à atividade física é mais eficaz para diminuir o peso.<sup>2</sup> Será necessária uma redução da ingestão calórica a longo prazo. A atividade aeróbica (30-60 min) na maioria dos dias da semana pode levar a uma pequena redução de peso e gordura, melhoria nos parâmetros cardiometabólicos e manutenção da perda de peso.<sup>3</sup> O objetivo do tratamento é prevenir, tratar ou reverter as complicações da obesidade e melhorar a qualidade de vida.<sup>1,4</sup> Na maioria das pessoas, uma diminuição de 5% do peso inicial reduz o risco de complicações,<sup>2,10</sup> diminui a pressão arterial, a colesterolemia, a incidência de diabetes e os problemas respiratórios e proporciona uma melhoria funcional na artrose do joelho. O benefício da perda de peso na redução da mortalidade em pessoas com sobrepeso ou obesidade é incerto.<sup>2</sup>

Não existem ensaios clínicos aleatorizados que o confirmem. Contudo, há alguma evidência procedente de estudos observacionais.<sup>1</sup>

Existem alguns regimes para emagrecer drásticos (pobres em gorduras, hiperproteicos, nutrição só com alguns alimentos, regimes dissociados). Nenhum destes tem maior eficácia do que uma restrição calórica moderada e equilibrada. Os regimes muito restritivos expõem a efeitos graves: carências, desnutrição, litíase biliar, hiperuricemia, hipotensão ortostática ou diminuição da densidade óssea.<sup>2</sup>

A **cirurgia bariátrica** é reservada para casos graves (IMC ≥40 kg/m<sup>2</sup> ou 35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup> com pelo menos uma comorbidade grave) que não atingiram as metas de perda de peso com outras intervenções.<sup>1</sup> Algumas sociedades médicas recomendam-na, por ter mostrado maior perda de peso e duração do efeito, e melhores resultados em saúde do que a terapêutica farmacológica.<sup>11</sup> Contudo, não é a primeira escolha para a maioria das pessoas.<sup>5</sup> Expõe a complicações,<sup>2,10</sup> por vezes mortais.<sup>2</sup> Podem ser utilizados **dispositivos para tratamento da obesidade** se os medicamentos forem ineficazes ou não tolerados, em doentes que não podem ou não querem submeter-se à cirurgia, ou, como uma transição, antes desta.<sup>1</sup>

O **tratamento farmacológico** da obesidade deve ser considerado apenas quando não se consegue a perda de peso desejável com mudanças no estilo de vida.<sup>3,12</sup> Pode ser útil em pessoas incapazes de realizar modificações comportamentais por dificuldades relacionadas com doenças crónicas.<sup>6</sup> Ao longo do tempo, diversos fármacos antiobesidade mostraram problemas de segurança.<sup>4</sup> Os primeiros utilizados – simpaticomiméticos (ex., fentermina) e serotoninérgicos (fenfluramina) – foram retirados do mercado na Europa pelo risco de eventos cardíacos, entre outros.<sup>5</sup> Outros fármacos com ação no sistema nervoso central foram retirados por transtornos psiquiátricos e risco aumentado de suicídio (rimonabant) e de eventos cardiovasculares graves (sibutramina).<sup>4,5,10,13</sup> As opções para o tratamento da obesidade atualmente autorizadas em Portugal incluem: orlistato, liraglutida e a associação de bupropiom e naltrexona.

Os medicamentos devem ser usados em conjunto com uma alimentação saudável, atividade física e modificação comportamental. A decisão de iniciar a terapêutica deve ser individualizada.<sup>6</sup> As pessoas em tratamento devem estar motivadas e participar no controle da sua doença.<sup>8</sup>

## ORLISTATO

O orlistato é um inibidor reversível das lipases gástricas e pancreáticas, que altera a digestão gastrointestinal da gordura.<sup>8</sup> Esta não é hidrolisada por completo, aumentando a sua excreção fecal.<sup>6</sup> Administrado três vezes ao dia, durante ou

até 1 hora após as refeições, o orlistato reduz em cerca de 30 % a absorção da gordura ingerida.<sup>4,11</sup>

O orlistato é indicado no tratamento da obesidade ou em pessoas com sobrepeso (IMC ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>) com fatores de risco associados, em conjunto com uma dieta hipocalórica moderada.<sup>5</sup> Foi comercializado inicialmente na forma de cápsulas de 120 mg (sob prescrição médica) e, posteriormente, foi aprovada uma apresentação com 60 mg como medicamento não sujeito a receita médica.<sup>5,8</sup>

A eficácia do orlistato foi mostrada em diversos ensaios clínicos e meta-análises.<sup>4,5</sup> Facilita uma diminuição de peso moderada.<sup>10</sup>

No amplo estudo XENDOS (*Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects*), o orlistato resultou em perda de peso significativamente superior ao placebo (-10,6 kg vs. -6,2 kg em 1 ano e -5,8 kg vs. -3,0 kg após 4 anos, respetivamente), além de uma redução nos fatores de risco cardiovascular.<sup>13</sup>

O orlistato também reduziu significativamente a incidência de diabetes tipo 2 em comparação com o placebo (6,2% vs. 9,0%), ao longo de 4 anos,<sup>6,12</sup> o que corresponde a uma redução do risco de ≈37%.<sup>7,9</sup> Uma meta-análise de 12 estudos realizados com orlistato e intervenção dietético-comportamental mostrou perdas de 8% do peso inicial em 12 meses,<sup>6</sup> mantendo a perda depois de 3 anos de tratamento,<sup>5,8</sup> com uma diferença média relativamente ao grupo controlo de 3 kg.<sup>5,6</sup>

O orlistato pode afetar positivamente as comorbidades relacionadas com o excesso de peso.<sup>7</sup> Em indivíduos com obesidade e intolerância à glicose o orlistato mostrou redução na progressão para diabetes tipo 2;<sup>11,14</sup> em pessoas com diabetes tipo 2 diminuiu os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) e de glicemia em jejum;<sup>4,11,15</sup> adicionalmente, mostrou redução na pressão arterial.<sup>5,9,11,12</sup> O orlistato melhora também alguns valores de lípidos séricos,<sup>4,6,12-14</sup> em maior grau do que pode ser explicado apenas pela redução de peso.<sup>6</sup> Contudo, ainda são necessários outros estudos sobre os resultados cardiovasculares.<sup>9</sup>

O orlistato causa com frequência efeitos gastrointestinais, que incluem flatulência, cólicas, incontinência fecal, urgência intestinal, e esteatorreia.<sup>5,6,8,11</sup> São o principal motivo para a interrupção do tratamento<sup>16</sup> e ocorrem principalmente após a ingestão de um alto teor de gordura. Para evitá-los, recomenda-se que a ingestão diária de gorduras não ultrapasse 30% das calorias.<sup>6,11,14</sup>

Foram relatadas raramente lesões hepáticas graves com o uso de orlistato, mas não foi estabelecida uma relação causal.<sup>6</sup> Raramente, foi relacionado com colestíase e pancreatite.<sup>14</sup> O orlistato causa um aumento na absorção intestinal de oxalato,<sup>6,14</sup> o que pode contribuir para o desenvolvimento de cálculos renais,<sup>14,16</sup> e de lesão renal aguda.<sup>6,11,14</sup> A função renal deve ser vigiada periodicamente,<sup>11</sup> e não se recomenda a utilização em indivíduos com história de cálculos de oxalato de cálcio.<sup>6,7</sup>

O orlistato está contraindicado em caso de má absorção digestiva, colestase,<sup>7,11,12</sup> e durante a gravidez<sup>11,12,14</sup> e o aleitamento.<sup>4,6,7</sup>

O orlistato pode diminuir a absorção de vitaminas lipossolúveis,<sup>2,5,7,9,12,14</sup> podendo ser aconselhado um suplemento multivitamínico,<sup>6,9,11,12</sup> tomado pelo menos 2 horas antes ou após a administração,<sup>5</sup> ou ao deitar.<sup>6</sup> Também pode diminuir a absorção de ciclosporina, amiodarona,<sup>5,7,14</sup> alguns antiepilépticos,<sup>2,5,7</sup> levotiroxina,<sup>2,7</sup> e de antirretrovirais para o tratamento do VIH.<sup>14</sup> Uma diminuição na absorção da vitamina K pode tornar necessária uma redução da dose de varfarina.<sup>6,14</sup>

## LIRAGLUTIDO

O péptido-1 semelhante ao glucagom (GLP-1), uma incretina, estimula a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e inibe a libertação de glucagom de uma forma dependente da glicose. Também retarda o esvaziamento gástrico, aumenta a saciedade pós-prandial e reduz a ingestão de alimentos.<sup>4,11,12</sup>

O liraglutido é um análogo do GLP-1 utilizado habitualmente no tratamento da diabetes tipo 2 (1,2-1,8 mg/dia).<sup>7</sup> Mais recentemente, foi autorizada uma nova apresentação, indicada, como complemento de uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física,<sup>5</sup> para o controlo de peso em adultos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou entre 27-30 kg/m<sup>2</sup> na presença de pelo menos uma comorbilidade relacionada com o peso, como alterações na glicemia, hipertensão, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono.<sup>6</sup>

A dose inicial recomendada de liraglutido é de 0,6 mg/dia (administração subcutânea), seguida de escalonamento semanal da dose em incrementos de 0,6 mg até atingir a dose diária máxima de 3 mg.<sup>5,6,11,16</sup> A titulação pode ser mais lenta se o liraglutido for mal tolerado (por ex., náuseas, vômitos). A dose máxima tolerada (se inferior a 3 mg) pode ser continuada, se for eficaz na perda de peso.<sup>6,16</sup> Os dados que demonstram uma perda de peso sustentada (> 3 anos) são escassos. O liraglutido foi associado a uma redução significativa do peso em pessoas com diabetes, relatada também em não diabéticos.<sup>6</sup>

A eficácia do liraglutido na obesidade foi estudada em 4 ensaios clínicos em indivíduos com sobrepeso e obesos - SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity; Liraglutide Evidence*),<sup>8,13</sup> que compararam o uso do liraglutido associado a alterações comportamentais, em indivíduos com e sem comorbilidades associadas, com placebo, mostrando perda de peso significativamente maior no grupo de liraglutido, com uma proporção maior de participantes perdendo > 5% de seu peso corporal.<sup>8,9</sup> Num dos estudos, a incidência de novos casos de pré-diabetes (7,2% vs. 20,7%) e diabetes (0,2% vs. 1,1%) foi significativamente menor nos tratados com liraglutido. O estudo realizado em doentes obesos com apneia obstrutiva do sono mostrou melhorias significativas na gravidade da apneia.<sup>8,11,15</sup>

Além da perda de peso, o liraglutido mostrou efeitos favoráveis nos resultados cardiovasculares em indivíduos obesos com diabetes tipo 2.<sup>12</sup> Em

alguns estudos houve melhora no controle glicémico e no perfil lipídico e redução da pressão arterial.<sup>9,12,15</sup> São necessários estudos adicionais para definir resultados a longo prazo numa população grande e diversa, incluindo os efeitos na morbidade e mortalidade cardiovascular.<sup>15</sup> Os resultados cardiovasculares não foram estudados em pessoas obesas sem diabetes.<sup>6</sup>

O estudo LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) em doentes com diabetes e alto risco cardiovascular mostrou uma redução na mortalidade por causas cardiovasculares e menor taxa de enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatais comparativamente com o grupo controlo.<sup>9,13</sup> Os efeitos adversos mais frequentes do liraglutido são gastrointestinais (náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, dispepsia).<sup>4,6,11,15,16</sup> São efeitos ligeiros a moderados, transitórios,<sup>7,8,15</sup> atenuados com o aumento gradual da dose.<sup>16</sup> Foram relatadas hipoglicemia, cefaleia, aumento da frequência cardíaca,<sup>5,15</sup> maior incidência de litíase biliar,<sup>5,11,16</sup> tonturas, insónia, astenia,<sup>4</sup> e pancreatite.<sup>5,6,13,16</sup> O risco desta última não parece aumentar significativamente,<sup>9,11</sup> mas faltam dados de longo prazo.<sup>9</sup> O liraglutido não deve ser usado em pessoas com insuficiência renal ou hepática grave,<sup>7,16</sup> história de pancreatite,<sup>8,16</sup> gravidez, e em pessoas com história pessoal ou familiar de cancro medular da tiroide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2.<sup>6,7,11</sup> Deve existir precaução em história de coeliúase, gastroparesia,<sup>7,8</sup> ou doença inflamatória intestinal.<sup>7</sup> Devido ao risco de hipoglicemia, quando tomado com insulina ou com uma sulfonilureia é necessária a monitorização da glicemia, podendo ser precisa uma redução da dose.<sup>6</sup> Não é recomendado no aleitamento.<sup>7,15</sup>

## BUPROPIOM/NALTREXONA

A associação de bupropiom e naltrexona (BN) está disponível em comprimidos de libertação prolongada com 90/8 mg.<sup>11</sup> O bupropiom é um inibidor seletivo da recaptção da dopamina e da noradrenalina,<sup>8,11</sup> usado no tratamento da depressão e na cessação tabágica.<sup>6,13</sup> A naltrexona é um antagonista de receptores opioides usado no tratamento da dependência de álcool e opioides. Embora o mecanismo de ação não seja claro, postula-se que ambos os fármacos têm um efeito sinérgico nos centros da fome localizados no hipotálamo.<sup>8,13</sup> A ação inibitória sobre o apetite do bupropiom é transitória, devido a um mecanismo de autorregulação mediado por endorfina. Esta seria bloqueada pela naltrexona, mantendo a ação anorexígena por longo tempo.<sup>7</sup> A associação BN está indicada como adjuvante de uma dieta hipocalórica e de aumento da atividade física para controlo de peso em adultos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidade) ou IMC entre 27-30 kg/m<sup>2</sup>, na presença de pelo menos uma comorbilidade relacionada com o peso.<sup>5,6</sup> A dose inicial, um comprimido/dia, é aumentada em um comprimido/semana ao longo de quatro semanas, até uma dose máxima de dois comprimidos de manhã e dois comprimidos à tarde.<sup>2,5,6,8</sup> Este aumento lento da dose minimizará as náuseas, um efeito colateral comum.<sup>12</sup>

Em vários estudos clínicos, BN mostrou eficácia na redução do peso, dependente da dose.<sup>9</sup> A evidência de eficácia clínica é baseada em 4 estudos (*Contrave Obesity Research: COR-1, COR-II, COR-BMOD e COR-diabetes*) realizados em indivíduos com sobrepeso e obesidade com comorbilidades associadas. Comparada com placebo, a associação mostrou redução de peso de cerca de 4 a 5%.<sup>5,6,11,12,16</sup> A percentagem de perda de peso observada nos dois primeiros ensaios COR com BN (360/32 mg) em comparação ao placebo foi de 6,1% vs. 1,3% e 6,4% vs. 1,2% respetivamente.<sup>12</sup> É alcançada uma maior perda de peso (9,3% vs. 5,1%) quando se combina com um programa com modificações alimentares e comportamentais.<sup>7,8,12</sup> No ensaio realizado em pessoas com diabetes tipo 2, a perda de peso foi de 5,0% vs. 1,8% com o placebo,<sup>12</sup> aumentando também o número de pessoas com uma perda  $\geq 5$  % (44,5 % vs. 19 %).<sup>4</sup> Além disso, houve redução da HbA1c em relação ao valor basal. Os ensaios revelaram melhorias no colesterol-HDL e nos triglicérides nos tratados com BN.<sup>4,10-12</sup> A eficácia a longo prazo é desconhecida.<sup>13</sup>

Têm sido relatados efeitos adversos como náusea (muito frequente), cefaleias, tontura, vômito, boca seca, obstipação,<sup>5,6,11,12</sup> e insónia,<sup>6,8</sup> que tendem a diminuir após várias semanas de tratamento.<sup>7</sup> Foram detetados casos de aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.<sup>5,6,10,12</sup> É recomendado medir a pressão arterial antes de iniciar o tratamento com BN e depois periodicamente.<sup>6</sup> Um ensaio de segurança realizado em doentes com sobrepeso ou obesos com risco cardiovascular aumentado (LIGHT) foi finalizado precocemente, devido à divulgação pública de dados preliminares favoráveis ao fármaco, quando só tinha sido realizado 25% do estudo.<sup>6,7</sup> A segurança cardiovascular permanece desconhecida, exigindo investigação mais aprofundada,<sup>6,11</sup> que avalie resultados cardiovasculares e na condução cardíaca.<sup>6</sup>

As contraindicações incluem gravidez, hipertensão não controlada, transtorno alimentar,<sup>6,8,11</sup> convulsões e uso de inibidores da monoamina oxidase ou sua interrupção nos 14 dias anteriores.<sup>6,11</sup> Também não deve ser usado em mulheres a amamentar, em depressão grave,<sup>8</sup> e naqueles que estão numa fase de abstinência abrupta do álcool ou em tratamento com opioides.<sup>5,7,8</sup> Em doentes com insuficiência renal ou hepática é recomendado o ajuste da dose ou a não utilização, dependendo da gravidade.<sup>6</sup> Atenção especial deve ser dada à presença de arritmia cardíaca, glaucoma de ângulo estreito, enxaquecas persistentes, ataques de ansiedade generalizada, e doenças hepáticas ou renais.<sup>8</sup> A associação BN pode interagir com outros medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 como, por exemplo, metoprolol, propafenona, flecainida, ticlopidina, clopidogrel, venlafaxina, antidepressores tricíclicos, carbamazepina, fenitoína, antirretrovirais, ciclofosfamida ou tamoxifeno.<sup>7</sup> Deve existir vigilância da depressão ou pensamentos suicidas.<sup>6</sup> A falta de dados de segurança cardiovascular a longo prazo limita o seu uso em doentes com risco cardiovascular aumentado.<sup>4,9,12</sup>

## SELEÇÃO E ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO

Os fármacos mostram eficácia na redução de peso. Contudo, muitos ensaios têm importantes limitações e existem poucos ensaios comparativos.<sup>6</sup> A eficácia dos medicamentos costuma ser limitada a uma redução de 5 a 10% no peso corporal num ano.<sup>4,9,10</sup> A perda de peso varia de acordo com as mudanças no estilo de vida efetuadas.<sup>4</sup> O liraglutido pode ser usado em pessoas com e sem diabetes, mas é preferido nas pessoas com diabetes tipo 2<sup>6,9,15</sup> e, particularmente, naqueles com doença cardiovascular.<sup>6</sup> Parece seguro a nível cardiovascular, embora a maioria dos estudos tenha analisado o uso de uma dose menor.<sup>16</sup> Devido a estes aspetos de segurança, ao baixo potencial de interferência com outros fármacos e aos possíveis benefícios no controlo glicémico, além de uma maior redução ponderal,<sup>8,15</sup> é considerado por alguns como fármaco de primeira linha.<sup>1,6,8</sup> No entanto, os efeitos colaterais gastrointestinais, a necessidade de uma injeção diária e os custos da terapêutica podem limitar uma utilização mais ampla.<sup>6,15</sup> O uso do orlistato está bem estabelecido e apresenta um perfil de segurança aceitável,<sup>10</sup> embora os efeitos colaterais gastrointestinais possam limitar o seu uso.<sup>1,6,10</sup> Melhora vários fatores de risco cardiovascular e o tratamento a longo prazo diminui a incidência de diabetes,<sup>10</sup> podendo ser adequado em indivíduos sem problemas intestinais que não desejem um medicamento com possíveis efeitos centrais.<sup>8</sup> Embora a associação BN possa ser útil em alguns casos,<sup>9</sup> devido à incerteza sobre os seus efeitos cardiovasculares, alguns especialistas preferem usar outros fármacos.<sup>6</sup> Este aspeto limita o uso em pessoas com risco cardiovascular aumentado.<sup>9</sup> Podem beneficiar do seu uso doentes com alguma impulsividade alimentar.<sup>8</sup> As características e comorbilidades individuais devem ser consideradas na escolha do tratamen-

to,<sup>10</sup> e também os possíveis efeitos adversos e as preferências do doente.<sup>6</sup> No tratamento de comorbilidades específicas em pessoas com obesidade devem-se escolher medicamentos não associados a aumento de peso.<sup>3,6</sup> A seleção de um antidiabético deverá ter em atenção os efeitos no peso. Por exemplo, a insulina, as sulfonilureias, as meglitinidas e as tiazolidinedionas promovem o aumento de peso.<sup>10</sup> É necessário avaliar se é possível substituir esses fármacos por outros com efeito neutro, ou que possam facilitar a perda de peso.<sup>4</sup> Por exemplo, embora a metformina não produza perda de peso suficiente (5%) para ser considerada como "fármaco antiobesidade" é uma boa escolha para indivíduos com sobrepeso e alto risco de diabetes.<sup>6</sup> Por este motivo, em monoterapia, é de escolha em diabéticos com obesidade.<sup>4</sup> Também os inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2 e os agonistas do GLP-1 promovem perda de peso.<sup>9,10</sup> O efeito de redução de peso não é a principal indicação destes fármacos, mas pode ser desejável. Outros exemplos de fármacos que têm a perda de peso como um efeito colateral incluem: o topiramato, que pode ser uma boa opção de tratamento para pessoas obesas com enxaqueca; o roflumilaste (na doença pulmonar obstrutiva crónica), o bupropiom e a fluoxetina (entre os antidepressores).<sup>9</sup> Após o início da terapia farmacológica, há que monitorizar a perda de peso, a pressão arterial e a frequência cardíaca.<sup>6</sup> As agências de saúde recomendam um controlo estrito da segurança cardiovascular dos medicamentos em desenvolvimento, a realização de planos de gestão de risco e a suspensão do tratamento se o doente não tiver perdido pelo menos 5% do peso corporal basal,<sup>4,8,13</sup> após um determinado intervalo de tempo.<sup>4</sup> A perda de peso pode causar hipoglicemia em pessoas em tratamento para a diabetes. A automonitorização da glicemia deve ser realizada com maior frequência, especialmente nos tratados com insulina ou secretagogos de insulina (como

sulfonilureias ou meglitinidas). Nestes casos deve ser realizada pelo menos diariamente durante o início e a titulação da dose dos medicamentos para perda de peso. Em diabetes bem controlada, pode ser aconselhável reduzir a dose desse tipo de antidiabéticos durante as primeiras quatro semanas de tratamento antiobesidade, ajustando conforme necessário com base nos valores de glicemia.<sup>6</sup>

## FÁRMACOS EM INVESTIGAÇÃO

Encontram-se em investigação diversos fármacos para tratamento da obesidade, mas nenhum parece ser ainda o ideal. Entre eles: cetilistato, inibidor das lípases que poderia ter uma melhor tolerância do que o orlistato;<sup>10</sup> tesofensina, inibidor do transportador de noradrenalina, dopamina e serotonina;<sup>10,11,13</sup> dapagliflozina, desenvolvida para a diabetes,<sup>10</sup> zonisamida-bupropiom,<sup>13</sup> ou setmelanotida.<sup>11</sup> O semaglutido, outro agonista do recetor de GLP-1,<sup>7,10,11</sup> parece proporcionar uma perda de peso superior ao liraglutido em administração oral ou injeção subcutânea semanal, mas a eficácia ainda tem de ser confirmada.<sup>10</sup> Também se estudam associações, que possam agir em diferentes centros de controlo do apetite e da saciedade, e novos mecanismos, que possam contribuir para melhorar as comorbilidades associadas à obesidade, sem aumento do risco cardiovascular ou renal.<sup>7</sup> Vários neurotransmissores e hormonas envolvidos na regulação do equilíbrio entre a ingestão e o gasto calórico poderiam, teoricamente, representar possíveis alvos de tratamento (por ex., a leptina, uma proteína sintetizada nos adipócitos, que regula a adiposidade e modula a conduta na ingestão, ou o peptídeo YY (PYY), uma hormona intestinal que suprime o apetite e diminui a ingestão calórica).<sup>4</sup>

AURORA SIMÓN

Farmacêutica

Centro de Informação do Medicamento

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Perreault L, Apovian C. Obesity in adults: Overview of management. UpToDate®. Topic last updated: Apr 28, 2020. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Obesité. L'essentiel sur les soins de premier choix. Première Choix Prescrire. Juillet 2020. [acedido a 10-12-20] Disponível em: [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)
- Wharton S, Lau DCW, Michael Vallis M, Sharma AM, Biertho L, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020 August 4; 192: E875-91. doi: 10.1503/cmaj.191707
- Tamago Menéndez JL. Tratamiento farmacológico de la obesidad. An Real Acad Farm. 2016 [acedido a 30-11-20]; 82 [special issue]; 215-224. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6658288>
- Diego L, Madríguez R, Robert L. Tratamiento farmacológico de la obesidad: Nuevos medicamentos, mismos problemas. BIT. 2017 [acedido a 30-11-20]; 28(2): 8-17. Disponível em: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2951/BIT\\_2017\\_28\\_02\\_cas.pdf?sequence=6&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2951/BIT_2017_28_02_cas.pdf?sequence=6&isAllowed=y)
- Perreault L. Obesity in adults: Drug therapy. UpToDate®. Topic last updated: Aug 24, 2020. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Rubio Herrera MA, Fernández-García JM, Corio Andújar R, Santos Altozano C, Urieta Carpi JJ. Tratamiento farmacológico de la obesidad para médicos de Atención Primaria. Semergen. 2019; 45(8): 559-565. doi: 10.1016/j.semerg.2019.04.005.
- Lecube A, Freitas P, Monereo S, Souto S, Tinahones F. 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. [acedido a 30-11-20] Disponível em: [https://www.seedo.es/images/site/notasprensa/consenso\\_SEEDO-SPEO\\_rueda\\_prensa\\_12\\_julio.pdf](https://www.seedo.es/images/site/notasprensa/consenso_SEEDO-SPEO_rueda_prensa_12_julio.pdf)
- May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020; 11: 2042018819897527. doi:10.1177/2042018819897527
- Current and investigational anti-obesity drugs help reduce weight and offer additional benefits, but more effective options are needed. Drugs Ther Perspect. 2020; 36(8): 12-16.
- Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papathanasiou AE, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. Metabolism. 2019 Mar; 92: 170-192. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.010.
- Tak YJ, Lee SY. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. World J Mens Health. 2020 Mar 9. doi: 10.5534/wjmh.200010.
- Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. Clin Med (Lond). 2019; 19(3): 205-212. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-205
- Bansal AB, Al Khalili Y. Orlistat. [Updated 2020 Nov 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542202/>
- Mehta A, Marso SP, Neeland J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. Obes Sci Pract. 2017 Mar; 3(1): 3-14. doi: 10.1002/osp4.84.
- Lee PC, Dixon J. Pharmacotherapy for obesity. AFP. 2017 [acedido a 30-11-20]; 46(7); 472-477. Disponível em: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/july/pharmacotherapy-for-obesity/>

## FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.ORDEM-FARMACEUTICOS.PT