

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

LÁYLA MARIA MOURA VIEIRA

**O USO *OFF-LABEL* DE ANTIDEPRESSIVOS PARA O EMAGRECIMENTO: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

MACEIÓ – ALAGOAS

2023

LÁYLA MARIA MOURA VIEIRA

**O USO *OFF-LABEL* DE ANTIDEPRESSIVOS PARA O EMAGRECIMENTO: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

MACEIÓ-ALAGOAS

2023

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S586i Vieira, Láyla Maria Moura.
 O uso *off-label* de antidepressivos para o emagrecimento : uma revisão de literatura / Láyla Maria Moura Vieira. – 2023.
 45 f. : il.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.
 Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
 Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió,
 2023.

Bibliografia: f. 40-45.

1. Obesidade. 2. Antidepressivos. 3. Redução de peso. 4. Terapia anti-
 obesidade. 5. Off-label. I. Título.

CDU: 613.25

LAYLA MARIA MOURA VIEIRA

**O USO *OFF-LABEL* DE ANTIDEPRESSIVOS PARA O EMAGRECIMENTO: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Documento assinado digitalmente
 EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO
Data: 01/11/2023 19:51:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^ª Dr^ª Êurica Adélia Nogueira Ribeiro, ICF (Orientadora)

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 LILYANA WALESKA NUNES ALBUQUERQUE
Data: 01/11/2023 19:23:00-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Msc. Lilyana Waleska Nunes de Albuquerque (Examinador externo)

Documento assinado digitalmente
 JOSE RUI MACHADO REYS
Data: 02/11/2023 13:11:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. José Rui Machado Reys (Examinador interno)

Dedico essa conquista a todos aqueles que lutam incansavelmente contra seus próprios demônios e que sempre encontram uma maneira de fazer dar certo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter estado presente a todo momento na minha vida (até mesmo nos dias em que minha fé falhou).

À minha saudosa avó paterna, Maria de Lourdes, que me criou e se tornou a personagem principal da minha construção, abdicando de muitas coisas pela minha formação e investindo, com muito sacrifício, tudo que foi necessário para que eu realizasse meus sonhos.

Agradeço a minha mãe por não ter desistido de mim, mesmo precisando muitas vezes se colocar um pouco de lado para atender às minhas necessidades e expectativas para que meus sonhos se tornassem reais e por nunca me deixar desamparada, ainda que a jornada não tenha sido fácil.

Aos meus irmãos, Luana, Ana Lívia, Lucas e Artur por serem meu elo com a vida, pelos quais sempre tento dar meu melhor para ser exemplo de dedicação e conquistas. Ao meu pai Leonardo e às minhas tias Juliana, Cristiane e Poliana por terem sido base na minha criação e por nunca terem me deixado desamparada ao longo da minha vida.

Aos meus amigos de faculdade, que dividiram comigo muitos apertos e tensões ao longo dessa graduação, em especial aos que começaram a jornada comigo, Lilyana, Julia, Caroline, Alisson, Lucas e Taise, e aos que conquistaram esse sonho ao meu lado, Steffi, Michelle, Matheus Carvalho, Carla, Karine, Lucas e Bruno.

Ao Matheus Vinicius, com quem briguei quase todos os dias nesses últimos anos, que foi minha duplinha da faculdade em todos os trabalhos e estágios, que sempre aguentava meus dramas e reclamações, ensinava os assuntos e ajudava a atravessar as dificuldades da graduação.

À Rayllane, por ser uma companheira incrível e melhor amiga, por me incentivar todos os dias e não me deixar desistir, por abrir meus olhos e me mostrar sempre do que sou capaz, por confiar e acreditar em mim e por me ajudar a construir todos os meus (e os nossos) sonhos.

A minha orientadora, Êurica Adélia, por ter sido uma das professoras mais incríveis durante a graduação e por ter aceitado me orientar mesmo com um prazo tão curto para a defesa deste trabalho.

A minha banca de TCC, Professor Rui Reys e a Farmacêutica Lilyana por serem exemplos de profissionais durante minha graduação e por terem aceitado fazer parte deste trabalho.

Agradeço de forma geral a todos os meus familiares e amigos que se mantiveram presentes e puderam ser uma rede de apoio e motivação diante das adversidades e por celebrarem comigo cada uma das minhas conquistas.

“A sua estrada é somente sua. Os outros podem acompanhá-lo, mas ninguém pode andar por você.”

(Rumi)

RESUMO

A obesidade, uma doença crônica global, é influenciada por uma variedade de fatores e representa um desafio significativo para a saúde pública. O diagnóstico é feito principalmente através do Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC é usado para avaliar a obesidade e o sobrepeso, condições que estão associadas a problemas de saúde, como doenças cardiovasculares, diabetes e câncer. Previsões indicam que até 2025, o número de pessoas obesas em todo o mundo pode atingir 300 milhões. No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde revelaram que, em 2015, cerca de 82 milhões de brasileiros já se encontravam com excesso de peso. A prevenção e tratamento da obesidade envolve intervenções que variam de mudanças no estilo de vida a terapias mais invasivas, como cirurgia bariátrica e terapia medicamentosa. Este estudo tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre o uso *off-label* de antidepressivos no emagrecimento, buscando avaliar sua eficácia, segurança e implicações clínicas. A pesquisa se baseia em uma revisão narrativa da literatura abrangendo o período de 2006 a 2023, realizada na base de dados PUBMED, com critérios de elegibilidade que incluíram estudos que exploraram o uso *off-label* de antidepressivos para perda de peso. Os resultados foram obtidos com base na análise de 6 artigos, sendo duas revisões narrativas, duas revisões sistemáticas, um estudo de coorte retrospectivo e um ensaio clínico randomizado, os quais revelaram três medicamentos antidepressivos que apresentam um maior número de evidências para a perda de peso, sendo a bupropiona o medicamento que mais se destaca no tratamento de sobrepeso e compulsão alimentar, a sertralina, com uma influência discreta quando utilizada para essa finalidade e a fluoxetina, que auxilia na perda de peso devido a sua capacidade de inibir sinais da fome. No entanto, foi possível observar que há uma falta de ensaios clínicos robustos nessa área e, devido a essa escassez de evidências claras, este estudo destaca a necessidade de pesquisas adicionais para informar decisões clínicas seguras e eficazes no tratamento da obesidade com antidepressivos.

Palavras chaves: obesidade, antidepressivos, emagrecimento, terapia anti-obesidade, *off-label*.

ABSTRACT

Obesity, a global chronic disease, is influenced by a variety of factors and represents a significant challenge to public health. The diagnosis is made mainly through the Body Mass Index (BMI). The BMI is used to assess obesity and overweight, conditions associated with health issues such as cardiovascular diseases, diabetes, and cancer. Predictions suggest that by 2025, the number of obese individuals worldwide could reach 300 million. In Brazil, data from the National Health Survey revealed that in 2015, approximately 82 million Brazilians were already overweight. Prevention and treatment of obesity involve interventions ranging from lifestyle changes to more invasive therapies, including bariatric surgery and drug therapy. This study aims to conduct a literature review on the *off-label* use of antidepressants for weight loss, seeking to assess their effectiveness, safety, and clinical implications. The research is based on a narrative literature review spanning from 2006 to 2023, conducted in the PUBMED database, with eligibility criteria including studies exploring the *off-label* use of antidepressants for weight loss. The results were obtained through the analysis of six articles, comprising two narrative reviews, two systematic reviews, one retrospective cohort study, and one randomized clinical trial. These articles revealed three antidepressant medications with a higher level of evidence for weight loss: bupropion stands out as the most effective treatment for overweight and binge eating, sertraline has a modest influence when used for this purpose, and fluoxetine aids weight loss by inhibiting hunger signals. However, it was observed that there is a lack of robust clinical trials in this area. Due to this scarcity of clear evidence, this study emphasizes the need for additional research to inform safe and effective clinical decisions in the treatment of obesity with antidepressants.

Keywords: Obesity, antidepressants, weight loss, anti-obesity therapy, *off-label*.

LISTA DE GRÁFICOS E QUADROS

Gráfico 1: Distribuição dos tipos metodológicos dos estudos.....	35
Quadro 1: Estudos encontrados na base de dados.....	33
Quadro 2: Dados do ensaio clínico de White e Grilo (2013)	36
Quadro 3- Principais antidepressivos com eficácia no tratamento da obesidade/sobrepeso....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADT: Antidepressivos Tricíclicos

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

FDA: Food and Drug Administration

IMAO: Inibidores da Monoamina Oxidase

IMC: Índice de Massa Corpórea

IRSN: Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

MAO: Monoamina Oxidase

OMS: Organização Mundial de Saúde

PNS: Pesquisa Nacional de Saúde

POMC: Pró-opiomelanocortina

SNC: Sistema Nervoso Central

TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada

VIGITEL: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Obesidade	14
2.1.1 Epidemiologia	15
2.1.2 Diagnóstico e tratamentos clássicos da obesidade	17
2.2 Uso <i>off-label</i> na medicina	20
2.2.1 Uso <i>off-label</i> de antidepressivos	21
2.3 Antidepressivos	22
2.3.1 Farmacocinética	23
2.3.2 Mecanismos de Ação	24
2.3.2.1 Bupropiona e Naltrexona	24
2.3.2.2 Fluoxetina	25
2.3.2.3 Sertralina	26
2.3.3 Segurança e Efeitos Adversos	26
2.3.4 Interação dos antidepressivos com outros medicamentos para emagrecimento	27
3 OBJETIVOS	29
3.1 Geral	29
3.2 Específicos	29
4 METODOLOGIA	30
4.1 Desenho do estudo	30
4.2 Estratégia do estudo	30
4.3 Critérios de elegibilidade	30
4.4 Dados	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública de preocupação crescente no Brasil e no mundo (Mayoral, 2020). O desenvolvimento tecnológico e industrial da civilização trouxe à tona uma mudança nos padrões de hábitos de vida, trazendo consigo um aumento de comportamentos sedentários (Mayoral, 2020). Por ser considerada uma doença, esta pode levar ao desenvolvimento de diversas disfunções orgânicas, principalmente as cardiovasculares (Mayoral, 2020).

Dentre as principais consequências da obesidade está a síndrome metabólica, que pode levar a aumento da deposição de tecido adiposo na cavidade abdominal, diabetes, aterosclerose, síndrome coronariana aguda, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (Engin, 2017). Além disso, a depender do grau da obesidade, o indivíduo pode desenvolver dificuldades respiratórias, problemas dermatológicos, doenças endócrinas e o potencial desenvolvimento de neoplasias, tendo em vista o caráter inflamatório sistêmico desta patologia (Engin, 2017).

O tratamento farmacológico desta condição clínica é muito restrito, focado principalmente em substâncias com efeitos anorexígenos que atuam no centro da fome e saciedade do hipotálamo (Milano *et al.*, 2020). A problemática referente a esses fármacos está diretamente relacionada à excessiva quantidade de efeitos adversos e a eficácia questionável e pouco investigada (Milano *et al.*, 2020).

Os antidepressivos são medicamentos muito utilizados na prática clínica para o tratamento de diferentes condições psiquiátricas, dentre elas: transtorno depressivo maior, síndrome do pânico e transtorno de compulsão alimentar (Gill *et al.*, 2020). Alguns desses medicamentos apresentam eficácia no emagrecimento em grupos específicos de indivíduos, enquanto que outros podem causar aumento de peso, o que gera uma controvérsia no meio científico (Gill *et al.*, 2020). Poucos são os estudos que descrevem de forma clara e com a metodologia adequada a eficácia do uso *off-label* desses fármacos (Gill *et al.*, 2020).

Dessa forma, o objetivo principal deste trabalho é realizar um levantamento bibliográfico dos principais medicamentos antidepressivos utilizados *off-label* na clínica com fins de emagrecimento, assim como avaliar as implicações do uso destes no contexto supracitado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Obesidade

A obesidade é uma doença crônica não transmissível, reconhecida como um desafio global de saúde pública. Caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, ela resulta em impactos adversos à saúde, sendo desencadeada por uma interação multifatorial de elementos ambientais, culturais, sociais e genéticos (Pinheiro, Freitas e Corso, 2004).

Com alta prevalência em países desenvolvidos e em desenvolvimento, a obesidade, dependendo do grau de excesso de gordura, acarreta danos variados à saúde, incluindo dificuldades respiratórias, problemas dermatológicos, restrições na locomoção, doenças cardiovasculares, endócrinas e o potencial desenvolvimento de doenças como a diabetes e o câncer (Pinheiro, Freitas e Corso, 2004).

A medida da obesidade é realizada pelo Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pela divisão do peso em quilogramas pela altura em metros ao quadrado (Pinheiro, Freitas e Corso, 2004). Tanto a obesidade quanto o sobrepeso são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como acúmulos anormais de gordura corporal, associados a riscos à saúde e podendo levar à morte (OMS, 2023). O IMC, indicador simples, é utilizado para categorizar sobrepeso e obesidade em adultos, independentemente de sexo ou idade, refletindo o desequilíbrio entre a ingestão e o gasto calórico, aumentando os riscos de outras doenças (OMS, 2023).

A obesidade, um fenômeno multifatorial, envolve fatores biológicos, históricos, culturais, socioeconômicos, psicossociais e políticos (Wanderley e Ferreira, 2010). Além disso, é considerada uma desordem nutricional, sendo influenciada por condições genéticas, culturais, socioeconômicas, hábitos cotidianos, padrões de consumo e alterações urbanas, podendo também estar relacionada a outras condições de saúde e até mesmo a tratamentos farmacológicos (Apovian, 2016).

O aumento da prevalência da obesidade desde 1975 destaca a importância de medidas preventivas, como a promoção de hábitos alimentares saudáveis e a prática regular de atividades físicas (OMS, 2023). Esse desequilíbrio no peso pode ser evitado, contribuindo para a prevenção do excesso de peso. A obesidade não apenas impacta a saúde, mas também gera implicações econômicas significativas, tanto para o Estado, com custos médicos associados ao atendimento de pessoas obesas, quanto para o indivíduo, manifestando-se em baixo rendimento, produtividade reduzida, faltas escolares significativas e maior propensão a

ser vítima de bullying, provocações e isolamento, especialmente em crianças comparadas com aquelas de peso normal (Apovian, 2016).

A prevenção e o tratamento da obesidade baseiam-se em intervenções não invasivas, como mudanças comportamentais, atividade física regular e modificações na alimentação, incluindo dietas hipocalóricas. Opções terapêuticas mais invasivas, como cirurgia bariátrica e terapia medicamentosa, também são consideradas (Apovian, 2016).

2.1.1 Epidemiologia

A prevalência de obesidade e sobrepeso tem crescido de forma alarmante tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. No Brasil, as rápidas e notáveis mudanças ao longo dos anos, abrangendo demografia, epidemiologia e condições socioeconômicas, resultaram na transição do padrão nutricional, muitas vezes passando de um cenário de desnutrição para o aumento da obesidade (Francischi et al, 2000).

A crescente incidência de excesso de peso e obesidade é mais proeminente em áreas rurais do que urbanas, afetando principalmente as classes menos privilegiadas e apresentando uma maior prevalência entre os homens em comparação com as mulheres. Contudo, uma tendência notável é a redução da obesidade, especialmente entre as mulheres, nas classes mais abastadas das regiões urbanas (Oliveira et al., 2009).

Diante desse cenário crescente, observa-se uma busca ampliada por tratamentos farmacológicos, destacando-se o aumento do consumo de medicamentos anorexígenos. Contudo, essa crescente demanda suscita preocupações devido à utilização não racional desses medicamentos, além do abuso na prescrição e comercialização, muitas vezes substituindo abordagens convencionais (Carneiro; Guerra Júnior; Acurcio, 2008).

A obesidade atinge proporções epidêmicas e é agora reconhecida como um grande desafio em termos de saúde pública global. De acordo com Deliberal (2013), estimativas provenientes de estudos conduzidos pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) indicam que até 2025, o número de pessoas obesas pode alcançar a marca de 300 milhões em todo o mundo.

O estudo de Neto e colaboradores (2017) reuniu dados provenientes da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) que revelaram que, em 2015, aproximadamente 82 milhões de pessoas no Brasil estavam enfrentando excesso de peso, o que se configura como um fator preocupante, considerando que o ganho de peso está diretamente associado ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças como diabetes, problemas cardiovasculares e outras

condições crônicas. Essas enfermidades impactam significativamente nos índices de mortalidade no Brasil, como indicado pelo Ministério da Saúde (Neto et al., 2017).

O tratamento farmacológico é indicado apenas quando a pessoa apresentar um IMC igual ou superior a 30 ou em casos em que o IMC é igual ou superior a 25, mas o paciente já apresenta doenças associadas ao excesso de peso e quando modificações comportamentais, dietas e atividades físicas não apresentaram resultados (Carneiro; Guerra Júnior; Acurcio, 2008).

As alterações nos padrões de vida da população têm influenciado os padrões de morbimortalidade, sendo reconhecido que as mudanças no desenvolvimento da sociedade têm o potencial de impactar esse padrão. Embora tenha havido melhorias em áreas como doenças infecciosas, que diminuíram significativamente até o início dos anos 2000, observou-se concomitantemente um aumento de doenças crônicas não transmissíveis, as quais também desempenham um papel significativo nas estatísticas de óbitos (Pinheiro, Freitas e Corso, 2004).

No contexto global, a obesidade é reconhecida como uma preocupante desordem nutricional, especialmente em países desenvolvidos devido à sua elevada incidência. De acordo com Wanderley e Ferreira (2010) O sobrepeso e a obesidade são relativamente raros em nações onde a predominância é de áreas rurais e onde a subnutrição e a desnutrição são mais prevalentes, como é o caso de muitos países da África e Ásia. Contudo, em regiões caracterizadas por economias mais avançadas, a prevalência da obesidade pode atingir níveis significativos, comparáveis aos de nações altamente industrializadas (Pinheiro, Freitas e Corso, 2004).

O estudo de Wanderley e Ferreira, (2010) aponta que na América, tem-se observado um aumento na incidência de ganho de peso em ambos os sexos. Na Europa, verificam-se aumentos significativos, podendo alcançar até 40% em uma década. No entanto, em países como China, Japão e Austrália, embora haja um aumento na incidência de obesidade, os números têm sido menores quando comparados a outros países desenvolvidos (Wanderley e Ferreira, 2010).

Com base em dados recentes sobre a obesidade no Brasil, observa-se uma maior prevalência desse fenômeno em famílias de baixa renda. Essa tendência pode estar correlacionada com hábitos alimentares que incluem dietas com baixo teor de fibras, porém ricas em gorduras e açúcares, desnutrição proteica e alterações na regulação do Sistema

Nervoso Central (SNC), favorecendo o acúmulo de gordura corporal e contribuindo para a promoção de um balanço energético positivo (Pinheiro, Freitas e Corso, 2004).

No Brasil, esta condição crônica tem apresentado um crescimento significativo. Conforme dados extraídos da pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) em 2019, houve um aumento de 72% no período de 2006 a 2019. Durante esse intervalo, a prevalência de obesidade na população saltou de 11,8% para 20,3%. Vale destacar que a frequência da obesidade afeta homens e mulheres de maneira semelhante (ABESO, 2023).

2.1.2 Diagnóstico e tratamentos clássicos da obesidade

Uma avaliação adequada para diagnosticar a obesidade e determinar o tratamento necessário é um processo abrangente, como destacado pela ABESO (2016). Este processo inclui medidas antropométricas e a análise do Índice de Massa Corporal (IMC). No entanto, para um diagnóstico preciso da obesidade, é fundamental ir além da avaliação clínica. O médico deve conduzir uma anamnese completa, realizar um exame físico minucioso, uma avaliação psicológica e, crucialmente, avaliar o perfil metabólico do paciente por meio de uma análise metabólica. Somente com essas avaliações e cuidados detalhados é possível desenvolver um tratamento mais individualizado e adequado às necessidades do paciente, sempre com o objetivo de melhorar a saúde a longo prazo, conforme sugerido por Wharton et al. em 2020.

De acordo com a ABESO (2016), a avaliação física completa depende da análise de diferentes parâmetros. O IMC é um indicador essencial, e seus valores se correlacionam com o risco de doenças crônicas e mortalidade. Por exemplo, um IMC entre 25 kg/m² e 29,9 kg/m² é classificado como sobrepeso, com risco pouco elevado, enquanto um IMC de 30 kg/m² a 34,9 kg/m² é considerado obesidade com risco elevado. O Grau II de obesidade ocorre quando o IMC está entre 35 kg/m² e 39,9 kg/m², com risco muito elevado. A obesidade grave de Grau III é definida quando o IMC é igual ou superior a 40 kg/m², apresentando risco extremamente alto. Além disso, a circunferência abdominal, que indica o acúmulo de gordura visceral, também é avaliada (Purnell, 2023). Valores superiores a 94 cm em homens e 80 cm em mulheres representam um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares (ABESO, 2016).

A ABESO (2016) também enfatiza que a avaliação do perfil metabólico inclui a verificação da pressão arterial, juntamente com a solicitação de exames necessários para avaliar possíveis comorbidades, como doenças relacionadas ao acúmulo de gordura, diabetes,

presença de doenças hepáticas e risco de doenças cardíacas. Além disso, a avaliação do perfil do paciente para tratamentos potenciais e a identificação de doenças relacionadas à autoestima, compulsões alimentares e possíveis perfis ansiosos e/ou depressivos também exigem uma avaliação da saúde mental, incorporando entrevistas para compreender o contexto social e histórico do indivíduo (ABESO, 2016).

Conforme destacado por Assis et al. (2021), o tratamento da obesidade abrange diversos caminhos, incluindo a abordagem clínica. Essa abordagem não se limita apenas ao indivíduo, mas engloba um contexto de tratamento que considera não apenas questões biológicas e psicológicas, mas também leva em conta fatores como condições socioeconômicas, culturais e ambientais.

No que diz respeito ao tratamento da obesidade com medicamentos, é crucial equilibrar essa abordagem com outros fatores, como o acompanhamento dietético e mudanças no estilo de vida. Compreender que o tratamento da obesidade deve ser contínuo, pois não é uma condição que pode ser curada apenas com tratamento farmacológico, é essencial (Sichiri, 2002). Além disso, o tratamento deve ser supervisionado continuamente por profissionais de saúde. O uso de medicamentos é indicado quando o paciente está obeso, com um IMC igual ou superior a 30, ou quando apresenta doenças decorrentes do aumento do IMC (Sichiri, 2002).

O tratamento farmacológico da obesidade é uma área em crescimento que busca o desenvolvimento de novas propostas e medicamentos como opções terapêuticas (Sichiri, 2002). Contudo, esta abordagem tem sido alvo de críticas e controvérsias, incluindo a falta de individualização no tratamento, o abuso e uso irracional de medicamentos, e uma desvalorização do tratamento clássico baseado em mudanças comportamentais, dieta hipocalórica e prática de exercício físico (Sichiri, 2002).

Durante as últimas décadas, alguns medicamentos anti-obesidade foram empregados no tratamento da obesidade; no entanto, muitos foram retirados do mercado devido a efeitos colaterais de longo prazo, especialmente relacionados a problemas cardiovasculares, infarto e ideação suicida, como no caso da Sibutramina, que por muito tempo foi uma das principais escolhas para o tratamento da obesidade (Tak; Lee, 2021).

Ainda de acordo com Tak e Lee (2021), a lorcaserina, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para a perda de peso devido à sua capacidade de reduzir desejos, impulsividade alimentar e gerar alta saciedade, foi amplamente prescrita até ser retirada do

mercado em 2020 devido a riscos superiores aos benefícios, incluindo potencial para o desenvolvimento de câncer.

O processo de desenvolvimento de medicamentos anti-obesidade agora enfoca a eficácia na perda de peso e a segurança cardiovascular. Nos últimos anos, a FDA dos EUA aprovou novas opções farmacológicas desenvolvidas com maior cautela, esclarecendo sua segurança e eficácia (Tak; Lee, 2021). Para ser considerado um medicamento útil para a obesidade, é necessário que ele reduza efetivamente o peso corporal, resultando na melhoria de doenças associadas à obesidade. Além disso, os efeitos colaterais devem ser toleráveis ou transitórios, enquanto permanecem eficazes e seguros. (Laila et al., 2013).

A aprovação de medicamentos anti-obesidade para tratamento a longo prazo proporciona uma compreensão mais aprofundada da natureza complexa, crônica e recidivante da obesidade, oferecendo aos profissionais de saúde uma variedade de opções para recomendar planos de tratamento personalizados para seus pacientes (Tak; Lee, 2021).

De acordo com Wharton et al. (2020), é essencial estabelecer metas para permitir um acompanhamento contínuo do paciente, com flexibilidade para ajustar o tratamento conforme necessário. Isso envolve a prontidão para recorrer a outras formas de intervenção, incluindo tratamento farmacológico e tratamento cirúrgico, sempre com o objetivo de proporcionar o melhor para o paciente.

No entanto, há um crescimento no uso off-label de medicamentos para tratar a obesidade, como é o caso da utilização de antidepressivos (Sichiri, 2002). Tanto a fluoxetina quanto a sertralina, antidepressivos da classe dos ISRS, embora não sejam indicados para o tratamento da obesidade, mostraram-se capazes de reduzir o consumo de alimentos em experimentos com animais (Sichiri, 2002). Além disso, experimentos clínicos realizados para a aprovação desses medicamentos como antidepressivos evidenciaram potencial para a perda de peso (Sichiri, 2002). Atualmente os tratamentos farmacológicos aprovados são: orlistate, fentermina, topiramato, naltrexona, bupropiona e liraglutida.

O orlistate funciona como um inibidor da lipase gastrointestinal e pancreática, um agente do sistema nervoso central capaz de reduzir a absorção de lipídios. Por meio desse mecanismo, o orlistate impede a absorção de parte dos ácidos graxos presentes nas refeições. Este medicamento é eficaz na promoção da perda de peso, especialmente em indivíduos que consomem dietas ricas em gordura. No entanto, resultados mais expressivos são observados quando combinados com melhorias nos hábitos de vida (ABESO, 2016).

A combinação de Fentermina/topiramato também é utilizada para fins de emagrecimento. A fentermina atua como um agonista de receptores noradrenérgicos, enquanto que o topiramato atua como um antagonista de glutamato, suprimindo o apetite por mecanismos ainda não totalmente compreendidos. Devido à falta de estudos que demonstrem a segurança desta combinação a longo prazo, seu uso é permitido apenas por períodos inferiores a 12 semanas (Kim, 2018; Tak; Lee, 2021).

A associação de Naltrexona/bupropiona consiste no uso de um antagonista do receptor opióide e um inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina, respectivamente. Juntos, esses componentes conseguem suprimir o apetite e aumentar a sensação de saciedade (Son; Kim, 2020).

A Liraglutida age como um agonista do peptídeo-1 semelhante ao glucagon, a liraglutida retarda o esvaziamento gástrico, prolongando a sensação de saciedade. Este fármaco é capaz de manter a sensação de saciedade por períodos mais longos (Kim, 2018; ABESO, 2016).

2.2 Uso *off-label* na medicina

O termo *off-label* é traduzido como "fora da bula" e é usado na medicina quando um medicamento é aplicado para uma finalidade não indicada na bula (Miranda, 2023). A prescrição *off-label* é adotada quando não há alternativas específicas de tratamento para a doença ou faixa etária considerada ou até mesmo a administração de medicamentos em doses e frequências diferentes daquelas indicadas na bula (Silva, 2022). No entanto, é importante ressaltar que o que é *off-label* em um país pode ser uma indicação formal aprovada em bula em outra localidade (ABESO, 2016).

De acordo com Miranda (2023) essa prática, quando embasada em evidências de potencial benefício para o tratamento de uma determinada doença, é considerada ética, sendo responsabilidade do prescritor. É crucial que o paciente seja informado de que o medicamento não possui aprovação da agência reguladora para aquela finalidade específica, e o registro desse tratamento deve ser documentado no prontuário do paciente, incluindo a informação de que se trata de uma prescrição *off-label* (ABESO, 2016).

No Brasil, a regulamentação de medicamentos fica a cargo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que avalia a eficácia e segurança dos fármacos antes de sua comercialização, o que ocorre mediante a aprovação em estudos científicos (Neto et al., 2017). Quando um medicamento é registrado no Ministério da Saúde, no Brasil, significa que foi aprovado com base em evidências de sua segurança e eficácia para usos específicos,

conforme indicado em sua bula. Qualquer uso que não corresponda a essas indicações é considerado off-label (Neto et al., 2017).

Os medicamentos passam por rigorosas avaliações de segurança, qualidade e eficácia antes de receberem autorização para comercialização (Silva, 2018). O uso não licenciado de medicamentos pode apresentar riscos aumentados de efeitos adversos potenciais, devido à falta de conhecimentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da administração do composto para uma indicação diversa da estudada (Gore et al., 2017).

Estudos demonstraram que o uso off-label de medicamentos está associado a um aumento significativo no risco de reações adversas, algumas das quais podem ser graves e fatais, devido a erros na prescrição, incluindo dosagens inadequadas e interações medicamentosas (Neto et al., 2017).

A prescrição off-label não infringe nenhuma lei nacional e é legal em vários países (INFARMED, 2010). No entanto, é relevante observar que medicamentos utilizados off-label não devem ser confundidos com medicamentos não autorizados, pois estes últimos carecem de aprovação para comercialização (Silva, 2018).

2.2.1 Uso *off-label* de antidepressivos

O uso off-label de antidepressivos visando o emagrecimento tem crescido nas últimas décadas. Isso tem se dado principalmente devido à ineficácia dos medicamentos anti-obesidade disponíveis no mercado hoje em dia (Gill et al., 2020). Dentre as substâncias desta classe, as que se destacam pelo uso off-label são a bupropiona, a sertralina e a fluoxetina, tendo em vista uma maior quantidade de estudos que descrevem suas atividades (Gill et al., 2020).

Os mecanismos associados à atividade emagrecedora desses fármacos ainda não estão completamente estabelecidos, mas sabe-se que envolvem a regulação da fome e saciedade no centro da fome no hipotálamo por catecolaminas e outros neurotransmissores (Gill et al., 2020).

Alguns inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como fluoxetina e sertralina, comuns no tratamento da depressão, podem levar a efeitos de perda de peso a curto prazo, embora não sejam formalmente indicados no tratamento da obesidade (ABESO, 2016).

A Fluoxetina, um medicamento do tipo ISRS, é amplamente utilizado no tratamento da depressão devido à sua eficácia. No entanto, uma das reações adversas significativas é o aumento do desejo suicida e a perda de apetite, resultando como consequência na perda de

peso. Isso o tornou amplamente prescrito de forma off-label no tratamento da obesidade ou excesso de peso (Neto et al., 2017).

2.3 Antidepressivos

Os antidepressivos, desde sua introdução na década de 1950, passaram por diversas evoluções, com diferentes classes de medicamentos sendo desenvolvidas ao longo do tempo (Abreu, 2020). Inicialmente, as primeiras classes descobertas foram os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) e, logo depois, os Antidepressivos Tricíclicos (ADT), considerados os antidepressivos de primeira geração (Feighner, 1999). Os IMAO foram amplamente utilizados no tratamento de quadros depressivos, porém, devido às numerosas interações desses medicamentos com alimentos, sua segurança e eficácia foram comprometidas, aumentando os riscos de efeitos adversos. Essas interferências levaram à gradual substituição dos IMAO pelos ADT antes do surgimento dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) (Feighner, 1999).

Os ISRS representam uma classe de medicamentos mais recente, caracterizada por sua maior tolerância, custo-benefício favorável, amplo espectro de utilização e maior segurança em casos de superdosagem (Abreu, 2020). Esses medicamentos foram projetados para direcionar sua ação especificamente para o neurotransmissor serotonina (Feighner, 1999).

Apesar da complexidade na prática clínica, os antidepressivos têm uma ampla área de aplicação, sendo usados individualmente ou em associação com outros psicofármacos para tratar diversos distúrbios, como fobias, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), estresse pós-traumático, crises de pânico, entre outros (Gill *et al.*, 2020). A prescrição desses medicamentos deve ser personalizada, considerando diversos fatores, como as condições clínicas dos pacientes, histórico, resposta a tratamentos anteriores, tolerância individual, comorbidades, associação com outros medicamentos, vícios e dependência de substâncias que afetam o sistema nervoso central (SNC) (Abreu, 2020).

Com o avanço da pesquisa, surgiu uma nova classe de antidepressivos, os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN), que atuam bloqueando a reabsorção de serotonina e noradrenalina, o que resulta em um aumento da estimulação dos receptores pós-sinápticos. A eficácia dos IRSN pode variar de acordo com sua afinidade pelo transportador de serotonina e norepinefrina. Os IRSN, juntamente com os ISRS, são as classes mais prescritas (Sheffler; Patel; Abdijadid, 2023). Descobertas de novos fármacos com diferentes mecanismos de ação resultaram no desenvolvimento de classes adicionais, como os antidepressivos unicíclicos, tetracíclicos e atípicos (Abreu, 2020).

A categorização principal dos antidepressivos é feita com base em seu mecanismo de ação, e todos eles atuam no sistema nervoso central (SNC), influenciando os neurotransmissores noradrenalina e/ou serotonina. Esses neurotransmissores, considerados monoaminas, desempenham um papel importante em processos comportamentais, como memória, regulação do sono, aprendizagem, humor, libido e dor (Brunton *et al.*, 2012).

2.3.1 Farmacocinética

Tanto a fluoxetina quanto a sertralina pertencem à classe de medicamentos conhecida como Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). Apesar de compartilharem algumas semelhanças, esses medicamentos diferem em termos de farmacocinética devido a variações em suas estruturas químicas. Ambos os ISRS são prontamente absorvidos e demonstram uma boa afinidade com as proteínas plasmáticas (Moreno; Moreno; Soares, 1999).

Os ISRS são substâncias bem absorvidas quando administradas por via oral e, em geral, experimentam pouca interferência na absorção quando ingeridos com alimentos, com exceção da sertralina, que demonstra uma absorção aprimorada na presença de alimentos (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). A farmacocinética da sertralina é considerada mais linear, pois a concentração plasmática está diretamente relacionada à dose administrada (Moreno; Moreno; Soares, 1999).

Já a fluoxetina destaca-se por sua atividade significativa em relação ao seu metabólito, a norfluoxetina, que possui a capacidade de inibir a recaptação de serotonina e também inibir isoenzimas do citocromo P450. Além disso, apresenta uma meia-vida prolongada (Moreno; Moreno; Soares, 1999). A fluoxetina possui uma meia-vida que pode estender-se até 50 horas, sendo a meia-vida de seu metabólito ativo ainda mais prolongada do que a própria (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

A bupropiona, um antidepressivo atípico, sofre biotransformação pela isoenzima CYP2B6 e caracteriza-se como uma substância com interação reduzida com outras drogas (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Esta substância é prontamente absorvida pelo trato gastrointestinal, mas possui uma biodisponibilidade reduzida devido ao metabolismo (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Além disso, demonstra uma boa capacidade de ligação às proteínas plasmáticas e tem a capacidade de atravessar tanto a barreira hematoencefálica quanto a placenta. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 20 horas quando administrada conforme um padrão estabelecido (Moreno; Moreno; Soares, 1999).

2.3.2 Mecanismos de Ação

Os ISRS atuam impedindo a recaptação de serotonina, o que prolonga a transmissão da serotonina na fenda sináptica (Sheffler; Patel; Abdijadid, 2023). Medicamentos inibidores, como os ISRS e IRSN, aumentam a concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica, mantendo a estimulação dos neurônios pós-sinápticos e a transmissão dos impulsos nervosos, resultando na diminuição e/ou inibição de episódios depressivos (Brunton *et al.*, 2012).

Por outro lado, os IMAO atuam de maneira irreversível e não seletiva na inibição da enzima Monoamina Oxidase (MAO), aumentando o acúmulo de monoaminas endógenas como serotonina e noradrenalina (Gill *et al.*, 2020). Já os antidepressivos atípicos afetam não apenas a inibição de transportadores SERT e NET, mas também influenciam a concentração de outros neurotransmissores (Abreu, 2020).

Os Antidepressivos Tricíclicos (ADT) possuem um amplo espectro de ação, afetando receptores muscarínicos, histamínicos, α -adrenérgicos, além de inibir os transportadores SERT e NET. No entanto, devido à sua influência em diversos receptores, existe um elevado potencial para desencadear efeitos colaterais graves (Gill *et al.*, 2020). Por sua vez, os antidepressivos tetracíclicos atuam como antagonistas do receptor α_2 -adrenérgico pré-sináptico, liberando serotonina e noradrenalina, e também são antagonistas de receptores de serotonina e histamina (Abreu, 2020).

2.3.2.1 Bupropiona e Naltrexona

São poucos os antidepressivos utilizados atualmente para o emagrecimento na prática clínica, tendo em vista que as evidências clínicas disponíveis não são suficientes para justificar seu uso (Coulter, Rebello e Greenway, 2018). Dentre estes, inclui-se a bupropiona e a fluoxetina, fármacos amplamente conhecidos na prática psiquiátrica por suas atividades antidepressivas (Coulter, Rebello e Greenway, 2018).

A bupropiona é um medicamento da classe dos inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina, atuando nos transportadores desses neurotransmissores em neurônios pré-sinápticos ganglionares, inibindo a captação e a posterior metabolização dessas substâncias (Cone, 2005). Isso acarreta em um aumento da disponibilidade desses compostos na fenda sináptica (Feighner, 1999). A bupropiona também estimula os neurônios hipotalâmicos pró-ópiomelanocortina (POMC), induzindo uma diminuição do apetite seguida de aumento do gasto energético (Cone, 2005).

A naltrexona, por sua vez, é um antagonista opióide que atua bloqueando os efeitos orexígenos da endorfina P, aumentando o efeito hipofágico do Hormônio Estimulador de Melanócitos (MSH-alfa) (Williamson *et al.*, 2005). Essa substância apresenta efeito sinérgico no emagrecimento quando administrada com a bupropiona, o que já se encontra validado em ensaios pré-clínicos e clínicos disponíveis na literatura (Williamson *et al.*, 2005).

O estudo de Williamson e colaboradores (2005) e Fleckenstein e colaboradores (2007) demonstrou que a taxa de ativação de neurônios POMC marcados com fluorescência em amostras de cérebro de camundongos murinos. Além disso, foi observada uma diminuição da ingesta alimentar em camundongos magros e obesos que receberam essa combinação de fármacos, comprovando assim o efeito sinérgico da utilização dessas substâncias.

A eficácia clínica desta combinação foi demonstrada em um ensaio clínico randomizado e duplo-cego com 238 indivíduos diagnosticados com obesidade, divididos em 4 grupos: bupropiona 300 mg/dia, naltrexona 50 mg/dia, bupropiona 300 mg/dia + naltrexona 50 mg/dia ou grupo placebo (Greenway *et al.*, 2009). Foi observado que os pacientes que receberam bupropiona e naltrexona concomitantemente apresentaram uma maior perda de peso em relação aos que receberam as substâncias isoladamente, bem como as que receberam apenas o placebo (Greenway *et al.*, 2009).

2.3.2.2 Fluoxetina

A fluoxetina é um fármaco da classe dos ISRS, que atua inibindo o transportador SERT, responsável pela recaptação da serotonina, assim, uma maior concentração de serotonina se acumulará na fenda sináptica para atuar nos receptores pós sináptico 5HT_{2C} e 5HT_{2A} (Solis; Leonello; Mendes-Gomes, 2022). Além disso, já foi demonstrado que essa substância pode aumentar os níveis de norepinefrina e dopamina no córtex pré-frontal cerebral, o que potencializa o seu efeito antidepressivo (Solis; Leonello; Mendes-Gomes, 2022).

Sabe-se que a inibição aguda da recaptação de serotonina ajuda a regular o apetite e produz um efeito anorexígeno (Solis; Leonello; Mendes-Gomes, 2022). Dessa forma, fármacos que consigam modular as vias serotoninérgicas podem ser úteis para finalidades de emagrecimento, o que sugere o uso de fluoxetina para tal (Solis; Leonello; Mendes-Gomes, 2022). No entanto, a diminuição da recaptação de serotonina leva a um aumento da concentração sináptica de serotonina, o que pode acarretar em bloqueio dos receptores serotoninérgicos. Conseqüentemente, essa inibição prolongada dos receptores pode levar a

ganho de peso e aumento da ingestão alimentar (Marques *et al.*, 2017). Devido a isso, o uso desse fármaco para emagrecimento ainda se encontra controverso (Solis; Leonello; Mendes-Gomes, 2022).

Alguns estudos já demonstraram um efeito emagrecedor discreto da fluoxetina em adultos e crianças com sobrepeso ou obesidade (Serralde-Zuniga *et al.*, 2022). No entanto, fatores como o tamanho da amostra, tempo de acompanhamento e aumento dos efeitos adversos limitam a robustez e o grau de evidência desses estudos, demandando a realização de novas pesquisas (Serralde-Zuniga *et al.*, 2022).

2.3.2.3 Sertralina

A sertralina também faz parte da classe dos ISRS, sendo utilizada principalmente para quadros de transtorno de humor, incluindo-se a depressão (Edinoff *et al.*, 2021). Esse fármaco causa uma alteração na homeostase cerebral, acarretando em uma desregulação da expressão de SERTs em algumas regiões do cérebro e um aumento da expressão em outras. Isso explica porque esses antidepressivos só apresentam efeitos depois de 4 a 6 semanas do início do tratamento (Edinoff *et al.*, 2021).

Os estudos que avaliam a eficácia da sertralina para o emagrecimento são escassos e com várias limitações metodológicas (Calandra; Russo, Luca 2013). Em um deles, realizou-se uma comparação da sertralina com a bupropiona no tratamento da depressão em pacientes com transtorno da compulsão alimentar periódica, tendo sido demonstrado uma eficácia moderada dessa substância, porém, inferior à bupropiona (Calandra; Russo, Luca 2013). Não há ensaios clínicos que avaliem especificamente a sertralina no tratamento da obesidade e/ou sobrepeso e, devido a isso, não se recomenda a utilização deste medicamento com finalidades emagrecedoras, uma vez que o risco-benefício não é favorável (Calandra; Russo; Luca, 2013).

2.3.3 Segurança e Efeitos Adversos

Os antidepressivos apresentam um efeito adverso considerado comum a todas as classes, tornando essencial a monitorização próxima e cautelosa do tratamento. Este risco refere-se à ideação suicida, especialmente no início do tratamento (Brunton *et al.*, 2012).

Nas classes de antidepressivos como os ISRS e os ISRN, ocorre um aumento da concentração dos neurotransmissores serotonina e a noradrenalina na fenda sináptica, implicando num aumento subsequente das ligações a receptores pós-sinápticos (Abreu, 2020). Estas ligações são responsáveis pelo efeito antidepressivo, mas podem ocasionar efeitos

secundários como efeitos gastrointestinais, irritação, ansiedade, nervosismo, alterações no sono, alterações na libido e alteração de peso (Silva; Galvão; Pereira, 2006).

No entanto, os ISRS são mais toleráveis e bem aceitos pelos pacientes do que outras classes de medicamentos e isso deve ao fato de não possuírem efeitos antimuscarínicos, como confusão mental, retenção urinária e xerostomia, além de não serem bloqueadores de histamina e nem dos receptores α -adrenérgicos, fatores que fazem com que esses medicamentos não apresentem efeito sedativo (Brunton et al., 2012).

No caso dos antidepressivos IMAO, a interação desses medicamentos com certos fármacos e/ou alimentos levam a efeitos tóxicos que podem ser fatais, o que, além de limitar a sua utilização quando comparados com antidepressivos mais modernos, pode desencadear efeitos graves, como hepatotoxicidade, sudorese, aumento da frequência cardíaca, náuseas, vertigens e boca seca (Brunton et al., 2012).

Os ADT, além dos efeitos mencionados nos IMAO, também podem causar retenção urinária devido à sua natureza anticolinérgica. Além disso, devido à ação anti-histamínica, os ADT podem causar sedação, um efeito útil quando desejado no manejo clínico (Silva; Galvão; Pereira., 2006). Adicionalmente, podem manifestar efeitos α -adrenérgicos, resultando em possível hipotensão ortostática (Katzung; Masters; Trevor, 2014).

Os efeitos adversos característicos dos antidepressivos tetracíclicos, como a mirtazapina, incluem sedação, ganho de peso e aumento do apetite. Já o risco de convulsões associado ao antidepressivo unicíclico bupropiona, é significativamente elevado e proporcional à dose administrada (Abreu, 2020). Outro efeito observado na bupropiona é a capacidade de auxiliar na perda de peso (Katzung; Masters; Trevor, 2014)

De acordo com Abreu (2020) a interrupção abrupta dos antidepressivos pode desencadear uma síndrome de abstinência. No caso de ISRSs ou IRSNs, os sintomas de abstinência podem envolver tontura, dor de cabeça, nervosismo, náuseas e insônia.

2.3.4 Interação dos antidepressivos com outros medicamentos para emagrecimento

Os antidepressivos utilizados off-label podem interagir com os outros medicamentos anti-obesidade, principalmente com a sibutramina (Fillipatos et al, 2005). Este fármaco é um inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina em neurônios pré-sinápticos ganglionares (Bray; Greenway, 2007). Isso faz com que o aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica resulte em uma estimulação da termogênese, do consumo energético, redução de apetite e aumento da saciedade (Hainer et al, 2005; Van Miel et al, 2007). A sibutramina também é capaz de alterar os níveis de expressão de mRNA do

neuropeptídeo Y e da POMC, assim como dos hormônios anorexígenos insulina e leptina (Levin; Dunn-Meyenell, 2000).

A bupropiona, sertralina e fluoxetina podem interagir com a sibutramina através de um mecanismo de sinergismo farmacodinâmico, resultando principalmente na síndrome serotoninérgica que, caso não seja manejada a tempo, pode levar o paciente a óbito (Hilal-Dandan; Brunton, 2015). Essa síndrome se caracteriza por excesso na concentração de serotonina na fenda sináptica, resultando em alteração do estado mental, anormalidades neuromusculares, hiperatividade autonômica e hipertermia (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

Ademais, grande parte dos antidepressivos supracitados é metabolizada nos hepatócitos por meio do sistema do CYP450, o que pode alterar diretamente as concentrações plasmáticas da sibutramina (Hilal-Dandan; Brunton, 2015). Em idosos, o risco de toxicidade dessas interações é muito maior, tendo em vista a redução do metabolismo hepático de fármacos nesta faixa etária, o que pode acarretar em acúmulo de metabólitos ativos dessas substâncias, bem como aumento do tempo de meia-vida desses compostos, potencializando assim a toxicidade (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Verificar na literatura as evidências que investigam o uso *off-label* de antidepressivos no emagrecimento, avaliando sua eficácia, segurança e/ou implicações clínicas nesse processo.

3.2 Específicos

- Analisar os antidepressivos mais comumente utilizados de forma *off-label* para o emagrecimento;
- Avaliar a eficácia, segurança e/ou implicações clínicas desses medicamentos na perda de peso.
- Compreender os mecanismos pelos quais esses medicamentos atuam na perda de peso;
- Investigar os potenciais riscos e efeitos colaterais associados ao uso *off-label* de antidepressivos.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O estudo representa uma Revisão Narrativa da Literatura feita por meio da análise de artigos publicados entre os anos de 2006 a 2023, utilizando-se a base de dados eletrônica PUBMED. As bibliografias dos artigos selecionados foram analisadas para as buscas de referências próximas às desejadas. O Medical Subject Headings (MeSH) foi utilizado para os descritores *off-label*, *weight loss* e *antidepressants* junto com o operador booleano "AND".

4.2 Estratégia do estudo

Foi utilizada uma estratégia de estudo baseada em uma pergunta norteadora: Quais os medicamentos antidepressivos com evidência científica de atividade farmacológica para fins de emagrecimento?

De acordo com a pergunta foram estabelecidos os critérios necessários para a seleção de artigos, tendo sido os artigos selecionados de acordo com a relevância para este trabalho, principalmente em relação ao tema abordado.

Dessa forma, inicialmente foram digitadas as palavras-chave "*off-label*", "*weight loss*" e "*antidepressants*" na base de dados utilizada e observada a quantidade de artigos disponíveis. Após isso, esses artigos foram analisados quanto aos títulos: caso os títulos estivessem em concordância com a busca, esses eram selecionados para que fosse realizada a leitura de seus resumos; caso os títulos estivessem em discordância com a busca, estes eram descartados.

Após a seleção dos artigos pelos títulos, os resumos de cada artigo foram lidos e, aqueles que se apresentavam dentro dos objetivos eram separados para que fosse realizada a sua leitura na íntegra. Já aqueles cujos resumos estavam em discordância com o estudo foram descartados.

Todos os artigos selecionados nesta última fase foram completamente lidos e seus títulos, autores, ano de publicação e tipo de estudo foram registrados e organizados em uma Tabela (Tabela 01). É importante salientar que os artigos encontrados de forma duplicada nas diferentes bases de dados foram subtraídos da quantidade total de artigos encontrada.

4.3 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dos artigos foram:

- Estudos que envolvessem o uso *off-label* de antidepressivos para fins de emagrecimento;
- Estudos que evidenciam os mecanismos dos antidepressivos para tal finalidade;
- Estudos que mostraram relevância para o uso *off-label*.

Na pesquisa, foram considerados artigos em todos os idiomas, sem aplicação de filtros ao empregar os seguintes termos na busca: “Antidepressants and *Off-label* and Weight Loss”. Houve uma preferência por artigos publicados nos últimos 10 anos (2013 a 2023) ao combinar exclusivamente os termos “Antidepressants and Weight Loss”. A seleção dos artigos ocorreu com base na inclusão desses termos em seus títulos e/ ou resumos.

Os critérios utilizados para a exclusão de artigos neste estudo basearam-se em:

- Repetição de artigos;
- Divergências e inconsistências em relação ao objetivo do trabalho;
- Artigos fora do escopo da pesquisa;
- Opiniões de especialistas;
- Relatos de caso;
- Cartas editoriais;
- Comentários.

4.4 Dados

Os dados obtidos foram resumidos e sintetizados dos artigos encontrados e integrados de forma a se obter as informações necessárias para o estudo em questão de forma objetiva e clara.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 6 artigos após a estratégia de busca utilizada, os quais são descritos de acordo com o quadro 1:

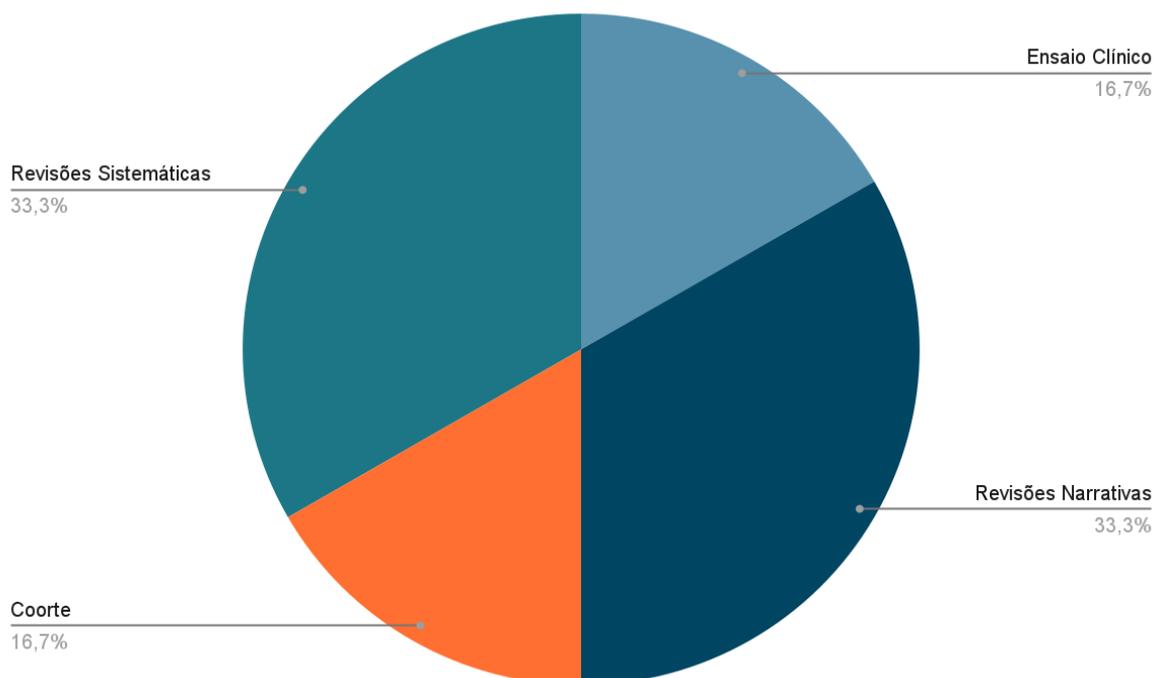
Quadro 1- Distribuição dos tipos metodológicos dos estudos.

ARTIGO	AUTORES	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADOS
Uma revisão sistemática dos medicamentos licenciados para a perda de peso no tratamento do ganho de peso e obesidade induzidos pelos antipsicóticos na esquizofrenia e psicose	LEE; ABRAHAM; CLEAVER, 2022	Revisão Sistemática	Realizar uma revisão acerca dos principais medicamentos para emagrecimento no tratamento do ganho de peso induzida por antipsicóticos	A liraglutida apresentou um efeito de melhora no peso, circunferência da cintura, hemoglobina glicada e colesterol. No que concerne à naltrexona e à bupropiona, as evidências são inconclusivas.
Uso da fluoxetina para redução de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade: republicação resumida de uma revisão sistemática da Cochrane	SERRALDE-ZUNIGA <i>et al</i> , 2022	Revisão Sistemática	Avaliar a eficácia e segurança da fluoxetina na redução de peso de adultos com sobrepeso ou obesidade	A fluoxetina foi capaz de reduzir o peso em comparação com o placebo. No entanto, causa o dobro de efeitos adversos em comparação à dose convencional.
Bupropiona versus sertralina no tratamento de pacientes depressivos com transtorno de compulsão alimentar: um estudo de coorte retrospectivo	CALANDRA; RUSSO; LUCA, 2012	Coorte retrospectivo	Comparar a bupropiona versus a sertralina prescritos <i>off-label</i> no tratamento de indivíduos com depressão diagnosticados com transtorno de compulsão alimentar	Ambas as drogas foram capazes de reduzir os sintomas depressivos e a frequência de compulsão alimentar.
Medicamentos antidepressivos e a mudança de peso: uma revisão narrativa	GILL et al, 2020	Revisão Narrativa	Fazer um levantamento acerca dos principais medicamentos antidepressivos com efeito emagrecedor.	Alguns agentes antidepressivos podem ocasionar ganho de peso, incluindo-se dentre eles a mirtazapina. A bupropiona, por sua vez, apresenta evidências de redução significativa de peso, apesar de seus efeitos adversos

Agentes emagrecedores	Sem autores descritos, 2020	Revisão Narrativa	Fazer um levantamento acerca dos principais medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da obesidade.	A sibutramina, o orlistate, a bupropiona e o topiramato são os principais medicamentos utilizados para esse fim, cujos mecanismos envolvem o centro de fome e saciedade do hipotálamo
Bupropiona para mulheres com sobrepeso e transtorno de compulsão alimentar: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	WHITE; GRILO, 2013	Ensaio Clínico Randomizado	Realizar um ensaio clínico randomizado controlado por placebo para avaliar a eficácia a curto-prazo da bupropiona para o tratamento do transtorno de compulsão alimentar em mulheres obesas e mulheres com sobrepeso	Pacientes que receberam bupropiona apresentaram uma perda de peso mais significativa em comparação ao grupo placebo.

Destes, duas são revisões narrativas, duas são revisões sistemáticas, um estudo de coorte retrospectivo e um ensaio clínico randomizado. Isso demonstra a escassez de estudos clínicos que avaliem os efeitos dessa classe de medicamentos no tratamento da obesidade e do sobrepeso. As evidências científicas do uso *off-label* dos antidepressivos supracitados não são suficientes para sustentar uma prática clínica segura.

Gráfico 1- Distribuição dos tipos metodológicos dos estudos



Fonte: Autora, 2023

Dentre os medicamentos apresentados, o que mais se mostrou efetivo no tratamento da obesidade e do sobrepeso foi a bupropiona, assim demonstrado pelos estudos de Lee; Abraham e Cleaver (2022) e de White, Grilo (2013). No estudo de Lee, Abraham e Cleaver (2022) foi realizada uma revisão sistemática com o intuito de se avaliar a eficácia de algumas drogas utilizadas para a redução de peso em pacientes com obesidade induzida por antipsicóticos. Na literatura, é descrito que os mecanismos envolvidos no ganho de peso induzido por antipsicóticos são: antagonismo dos receptores histaminérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos no hipotálamo, afetando diretamente a regulação do apetite (Tabarean, 2016; Zhou *et al*, 2007; Beaulieu; Gainetdinov, 2011) . Além disso, sabe-se que esses fármacos são capazes de estimular a produção do neuropeptídeo Y, diretamente envolvido com a promoção do apetite, associada a uma diminuição da síntese do supressor de apetite pró-ópio-melanocortina (Fernø *et al*, 2013).

Dessa forma, os resultados obtidos por Lee, Abraham e Cleaver (2022) demonstraram que há evidências significativas de que a Liraglutida (um peptídeo semelhante ao glucagon) tem atividade frente ao sobrepeso induzido por antipsicóticos e à obesidade na esquizofrenia, enquanto que a bupropiona e a naltrexona não apresentam evidências claras quanto aos seus efeitos para essa finalidade. A liraglutida é um peptídeo semelhante ao glucagon e apresenta como mecanismo o agonismo dos receptores de glucagon, atuando assim diretamente na

inibição do apetite em regiões hipotalâmicas específicas (Lundgren *et al.*, 2021). Diversos estudos já demonstraram sua eficácia no tratamento da obesidade, principalmente quando associada a exercícios físicos e à mudança de hábitos alimentares (Lundgren *et al.*, 2021). No entanto, são escassos os estudos que estabeleçam sua eficácia frente ao controle do sobrepeso induzido por medicamentos antidepressivos e antipsicóticos (Lee; Abraham; Cleaver, 2022).

Em contrapartida, o estudo de White, Grilo (2013) consistiu em um ensaio clínico que avaliou a eficácia da bupropiona em mulheres com sobrepeso e transtorno da compulsão alimentar. As participantes foram incluídas ou no grupo bupropiona (recebendo 1 cápsula de bupropiona 150 mg de liberação sustentada nos 3 primeiros dias de tratamento e 1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia, dos dias 4 ao 56 de tratamento) ou no grupo placebo (que apresentava as mesmas características visuais do grupo tratamento) e avaliadas quanto ao percentual de perda de peso e a frequência de episódios de compulsão alimentar. Foi observado que pacientes que receberam bupropiona por um determinado período de tempo apresentaram uma redução de peso significativa em comparação ao grupo placebo (1.8% vs 0.6% de perda de peso; $P = 0,02$) (Quadro 2). No que se refere à frequência de compulsão alimentar, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Além disso, os outros desfechos avaliados não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

Quadro 2- Dados do ensaio clínico de White e Grilo (2013)

GRUPOS	N	PERDA DE PESO (kg)	FREQUÊNCIA DE COMPULSÃO ALIMENTAR (SEMANA 0)	FREQUÊNCIA DE COMPULSÃO ALIMENTAR (SEMANA 8)
Placebo	31	0,43 kg (8 semanas)	3 episódios por semana	1 episódio por semana
Bupropiona	30	1,68 kg (8 semanas)	3,3 episódios por semana	0,5 episódio por semana

Fonte: White e Grilo, 2013

A bupropiona é um fármaco que atua diretamente no Sistema Nervoso Central inibindo a recaptação de dopamina e noradrenalina, aumentando assim a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica (White; Grilo, 2013). Como os transtornos alimentares apresentam esses neurotransmissores envolvidos em sua fisiopatologia, medicamentos que consigam modular a ação desses podem se mostrar promissores (White; Grilo, 2013). Dessa forma, vários estudos têm demonstrado a eficácia da bupropiona no tratamento da obesidade: Anderson *et al* (2002) demonstraram em um estudo que a

bupropiona administrada tanto nas doses de 300 mg/dia, como de 400 mg/dia produz uma perda de peso considerável em comparação ao placebo, associada a um déficit calórico de 600 kcal/dia. Corroborando com essa tese, Jain *et al* (2002) demonstraram que uma dose de 300 mg/dia de bupropiona associada a um déficit calórico de 500 kcal também foi capaz de acarretar em uma perda de peso considerável em pacientes obesos com depressão leve.

No estudo de Calandra, Russo e Luca (2013), foi realizada uma coorte retrospectiva, com o objetivo de se comparar o uso da bupropiona *versus* o uso da sertralina prescritos *off-label* no tratamento de indivíduos com depressão diagnosticados com transtorno de compulsão alimentar. Os pesquisadores observaram que ambas as drogas foram capazes de reduzir os sintomas depressivos e a frequência de compulsão alimentar. No entanto, a bupropiona se mostrou mais eficaz na perda de peso e na melhora da performance sexual em comparação à sertralina. No entanto, nas doses utilizadas para o tratamento da compulsão alimentar a prevalência de efeitos adversos aumentou tanto para a bupropiona como para a sertralina, o que demanda uma avaliação do risco-benefício no uso deste medicamento na prática clínica.

A fluoxetina é um medicamento da classe dos ISRS, sendo muito utilizado para o tratamento da depressão maior, transtorno do pânico e bulimia (Serralde-Zuñiga *et al.*, 2022). Além disso, a fluoxetina pode auxiliar na perda de peso por sua capacidade de inibir os sinais da fome por meio da alteração da síntese de neuropeptídeo Y no núcleo paraventricular hipotalâmico, acarretando em alteração na ingestão alimentar (Serralde-Zuñiga *et al.*, 2022). Tendo isso como base, Serralde-Zuñiga e colaboradores (2022) realizaram um estudo de revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança deste fármaco na redução de peso de adultos com sobrepeso ou obesidade. Esse estudo demonstrou que a fluoxetina exibe um discreto efeito de perda de peso em comparação ao placebo, principalmente na dose de 60 mg/dia. Além disso, o mesmo estudo demonstrou que há evidências de aumento da incidência de efeitos adversos, como tontura, sonolência, fadiga, insônia e náuseas nos pacientes que receberam o medicamento nas doses testadas.

Assim, o quadro 3 sumariza os principais medicamentos antidepressivos que apresentam maior número de evidências científicas clínicas de sua eficácia, as doses comumente avaliadas nos estudos, bem como os efeitos adversos mais prevalentes na prática clínica.

Quadro 3- Principais antidepressivos com eficácia no tratamento da obesidade/sobrepeso

FÁRMACO	DOSES UTILIZADAS	EFICÁCIA	EFEITOS ADVERSOS
Bupropiona	150 mg 300 mg	A eficácia ainda não é consensual quanto à perda de peso. Alguns estudos mostram que esse fármaco é capaz de reduzir significativamente o peso corporal de indivíduos em comparação a placebos, no entanto, outros estudos demonstram não haver diferença estatisticamente significativa. O efeito da bupropiona é maior quanto maior for o peso basal do indivíduo. A terapia em combinação de bupropiona e naltrexona pode também ser eficaz no tratamento de depressão em indivíduos obesos. Estudos mais robustos se tornam necessários para se avaliar melhor a eficácia dessa substância de forma isolada.	Sonolência, tontura, agitação, dor de cabeça, náusea, dor abdominal e xerostomia
Fluoxetina	60 mg 40 mg 20 mg	Na revisão sistemática com meta-análise realizada por Serralde-Zuniga e colaboradores foi observado que: Pacientes que receberam fluoxetina 60 mg apresentaram uma perda de peso de 2,5 kg Pacientes que receberam fluoxetina 40 mg apresentaram uma perda de peso de 3,97 kg Pacientes que receberam fluoxetina 20 mg apresentaram uma perda de peso de 1,5 kg. Apesar de ter sido observado que a fluoxetina apresentou uma discreta redução de peso dos pacientes em comparação ao placebo, muitos efeitos adversos podem estar acompanhados, o que demanda uma melhor avaliação do risco-benefício em seu uso para o tratamento do sobrepeso e/ou da obesidade.	Tontura, sonolência, fadiga, insônia e náuseas
Sertralina	200 mg	A sertralina apresenta um efeito emagrecedor de curto-prazo, diferente da bupropiona, que apresenta um efeito mais duradouro. A sertralina também foi capaz de reduzir a frequência de episódios de compulsão alimentar em pacientes diagnosticados com o transtorno de compulsão alimentar.	Náuseas, diarreia, disfunção sexual, cefaleia, polaciúria, sonolência e xerostomia

Fonte: Autora, 2023.

6 CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos analisados demonstraram que os fármacos bupropiona, fluoxetina e sertralina são os principais antidepressivos objetos de estudo como farmacoterapia anti-obesidade, no entanto, apresentam discreta eficácia no tratamento da obesidade/sobrepeso, principalmente a bupropiona, com maior grau de evidência. No entanto, devido ao número restrito de ensaios clínicos randomizados, cegos e controlados por placebo que avaliem a atividade dessas substâncias em um maior número de pacientes, não se há um consenso acerca do uso *off-label* dessas substâncias sobre o emagrecimento.

Dessa forma, é necessário que estudos mais robustos, com um maior número de indivíduos incluídos e com menos limitações sejam realizados para que se tenha um maior grau de evidência quanto à real necessidade e efetividade desses medicamentos para o tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Mapa da Obesidade**. Disponível em:

<https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 16 out. 2023.

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016**. 4. ed. São Paulo, SP: ABESO, 2016.

ABREU, Catarina Marques. Antidepressivos: para além da depressão. 2020. 1 arquivo PDF (123 p.). Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - **Faculdade de Ciências e Tecnologia**, Universidade do Algarve, Faro, 2020.

ANDERSON, James W. et al. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. **Obesity research**, v. 10, n. 7, p. 633-641, 2002.

APOVIAN, Caroline M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. **The American Journal of Managed Care - AJMC**, 2016.

ASSIS, Layandra Vitória et al. Obesidade: diagnóstico e tratamento farmacológico com Liraglutida, integrado a terapia comportamental e mudanças no estilo de vida. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e6830-e6830, 2021.

BEAULIEU, Jean-Martin; GAINETDINOV, Raul R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. **Pharmacological reviews**, v. 63, n. 1, p. 182-217, 2011.

BRAY, George A.; GREENWAY, Frank L. Pharmacological treatment of the overweight patient. **Pharmacological reviews**, v. 59, n. 2, p. 151-184, 2007.

BRUNTON, L. L. et al. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CALANDRA, Carmela; RUSSO, Rina Giuseppa; LUCA, Maria. Bupropion versus sertraline in the treatment of depressive patients with binge eating disorder: retrospective cohort study. **Psychiatric Quarterly**, v. 83, p. 177-185, 2012.

CARNEIRO, Mônica de Fátima Gontijo; GUERRA JÚNIOR, Augusto Afonso; ACURCIO, Francisco de Assis. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 1763-1772, 2008.

CONE, Roger D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. **Nature neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 571-578, 2005.

COULTER, Ann A.; REBELLO, Candida J.; GREENWAY, Frank L. Centrally acting agents for obesity: past, present, and future. **Drugs**, v. 78, p. 1113-1132, 2018.

DELIBERAL, Ana Paula. Estudo das prescrições de medicamentos psicotr\u00f3picos anorex\u00edgenos e sibutramina no tratamento da obesidade. **Infarma-Ci\u00eancias Farmac\u00eauticas**, v. 22, n. 1/4, p. 58-60, 2013.

EDINOFF, Amber N. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative review. **Neurology International**, v. 13, n. 3, p. 387-401, 2021.

ENGIN, Atilla. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. **Obesity and lipotoxicity**, p. 1-17, 2017.

FEIGHNER, J. P. Mechanism of Action of Antidepressant Medications. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, n. suppl 4, p. 11411, 1 abr. 1999.

FERN\u00d8, Johan et al. Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associated with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. **PloS one**, v. 6, n. 6, p. e20571, 2011.

FILIPPATOS, T. D. et al. A review of the metabolic effects of sibutramine. **Current medical research and opinion**, v. 21, n. 3, p. 457-466, 2005.

FLECKENSTEIN, Annette E. et al. New insights into the mechanism of action of amphetamines. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 47, p. 681-698, 2007.

FRANCISCHI, Rachel Pamf\u00edlio Prado de et al. Obesidade: atualiza\u00e7\u00e3o sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de nutri\u00e7\u00e3o**, v. 13, p. 17-28, 2000.

GILL, Hartej et al. Antidepressant medications and weight change: a narrative review. **Obesity**, v. 28, n. 11, p. 2064-2072, 2020.

GORE, Rajeshwari et al. Pediatric off-label and unlicensed drug use and its implications. **Current clinical pharmacology**, v. 12, n. 1, p. 18-25, 2017.

GREENWAY, Frank L. et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 12, p. 4898-4906, 2009.

HAINER, V. et al. Psychobehavioral and nutritional predictors of weight loss in obese women treated with sibutramine. **International Journal of Obesity**, v. 29, n. 2, p. 208-216, 2005.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. **Manual de farmacologia e terap\u00eautica de Goodman & Gilman**. AMGH Editora, 2015.

INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. **Circular Informativa** N.º 184/CD de 12 de Novembro de 2010 - Utilização de medicamentos off-label. Lisboa, 2010.

JAIN, Adesh K. et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. **Obesity research**, v. 10, n. 10, p. 1049-1056, 2002.

KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia básica e clínica**: Lange. 12º ed. AMGH Editora, 2014.

KIM, J. Obesity: Pathophysiology and Management. **Journal of Diabetes and Metabolism**, v. 9, n. 2, p. 1-3, jan. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7958889/>. Acesso em: 12 out. 2023.

LAILA, H.J.E.A. et al. Análise de prescrições destinadas ao emagrecimento em farmácia magistral antes e após a vigência da RDC Nº 52/2011. **Infarma – Informativo Profissional do Conselho Federal de Farmácia**, Brasília, v. 25, n 4, 2013.

LEE, K.; ABRAHAM, S.; CLEAVER, R. A systematic review of licensed weight-loss medications in treating antipsychotic-induced weight gain and obesity in schizophrenia and psychosis. **Gen Hosp Psychiatry**. v. 78, p. 58-67, set.-out. 2022.

LEVIN, Barry E.; DUNN-MEYNELL, Ambrose A. Sibutramine alters the central mechanisms regulating the defended body weight in diet-induced obese rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 279, n. 6, p. R2222-R2228, 2000.

LUNDGREN, Julie R. et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 18, p. 1719-1730, 2021.

MARQUES, Gílvia Jerlane Rodrigues et al. O uso off-label da metformina e fluoxetina para emagrecer e possíveis riscos à saúde. **Revista Saúde Dos Vales**, v. 1, n. 1, 2021.

MAYORAL, Laura Perez-Campos et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. **The Indian journal of medical research**, v. 151, n. 1, p. 11, 2020.

MILANO, Walter et al. Obesity: the new global epidemic pharmacological treatment, opportunities and limits for personalized therapy. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, v. 20, n. 8, p. 1232-1243, 2020.

MIRANDA, Gabriel. O Fornecimento de Medicações para uso Off-Label pelo Judiciário: Uma Análise da Jurisprudência dos Tribunais Superiores Brasileiros. **Repositório institucional da UFPB**, 2023.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24-40, 1999.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. **LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury** [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2020 Jun 5]. Weight Loss Agents. Available from: <http://www.livertox.nih.gov/WeightLossAgents.htm>. PMID: 31644235.

NETO, D.C et al. O Uso Off Label de Psicotr3picos no Tratamento da Obesidade. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 16, n. 2, Mar. 2017. Disponível em: <<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/tratamento-da-obesidade>>. Acesso em: 13 de outubro de 2023

OLIVEIRA, Raquel Cordeiro et al. Farmacoterapia no tratamento da obesidade. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutriç3o e Emagrecimento**, v. 17, p3g. 45-51, 2009

ORGANIZAÇ3O MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity and overweight**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 6 out. 2023.

ORGANIZAÇ3O MUNDIAL DE SAÚDE. **Obesidade**. OMS, 2023. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1. Acesso em: 8 out. 2023

PINHEIRO, Anelise Rizzolo de Oliveira; FREITAS, S3rgio Fernando Torres de; CORSO, Arlete Catarina Tittoni. Uma abordagem epidemiol3gica da obesidade. **Revista de nutriç3o**, v. 17, p. 523-533, 2004.

PURNELL, Jonathan Q. **Definitions, classification, and epidemiology of obesity**, 2023.

SERRALDE-ZUÑIGA, A. E.; GONZÁLEZ-GARAY, A. G.; RODRÍGUEZ-CARMONA, Y.; MELÉNDEZ-MIER, G. Use of Fluoxetine to Reduce Weight in Adults with Overweight or Obesity: Abridged Republication of the Cochrane Systematic Review. **Obes Facts**, v. 15, n. 4, p. 473-486, 2022.

SHEFFLER, Z. M.; PATEL, P.; ABDIJADID, S. Antidepressants. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/>. PMID: 30844209.

SICHERI, R. Tratamento farmacol3gico da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 3, p. 237-241, jun. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/HZjBXh5JRcHdSBcXxYMrNVp/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 16 out. 2023.

SILVA, Ana Filipa Marques. Uso off-label de medicamentos: um tema controverso. **Faculdade de Ciências e Tecnologia**. Universidade do Algarve - UAIG, 2018.

SILVA, Catarina Pereira. Uso e prescrição off-label. **Revista Jurídica Luso-Brasileira**, ano 8, número 2(2), 1595-1634, 2022. Disponível em: https://www.cidp.pt/revistas/rjlb/2022/2/2022_02_1595_1634.pdf. Acesso: 13 out. 2023.

SILVA, M. T. A.; GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 1, p. S22-S28, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/XxBdP5vFDFbwBGDxrYPLCgC/>. Acesso em: 11 out. 2023.

SOLIS, Eric Augusto; LEONELLO, César de Magalhães Rocha; MENDES-GOMES, Joyce. Alteração de peso em pacientes em tratamento com antidepressivos: Revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, p. e425111234904-e425111234904, 2022.

SON J.W., KIM S., Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. **Diabetes & Metabolism Journal**, Seul, v. 44, n. 6, p. 853-862, dez. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7801751/>. Acesso em: 12 out. 2023.

TABAREAN, Justin V. Histamine receptor signaling in energy homeostasis. **Neuropharmacology**, v. 106, p. 13-19, 2016.

Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? **Curr Obes Rep**. 2021 Mar;10(1):14-30. doi: 10.1007/s13679-020-00422-w. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33410104; PMCID: PMC7787121.

VAN MIL, Edgar GAH et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 4, p. 1409-1414, 2007.

WANDERLEY, Emanuela Nogueira; FERREIRA, Vanessa Alves. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & saúde coletiva**, v. 15, p. 185-194, 2010.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia Ilustrada - 6ª Edição**. Artmed Editora, 2016.

WHARTON, Sean, et. al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. **Canadian Medical Association Journal**, 2020.

White, M. A., & Grilo, C. M. (2013). Bupropion for overweight women with binge-eating disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of clinical psychiatry**, 74(4), 400–406.

WILLIAMSON, Donald A. et al. Microanalysis of eating behavior of three leptin deficient adults treated with leptin therapy. **Appetite**, v. 45, n. 1, p. 75-80, 2005.

ZHOU, Ligang et al. Serotonin 2C receptor agonists improve type 2 diabetes via melanocortin-4 receptor signaling pathways. **Cell metabolism**, v. 6, n. 5, p. 398-405, 2007.