

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO INDIVÍDUO ADULTO COM OBESIDADE E SEU IMPACTO NAS COMORBIDADES

Atualização 2024 e **Posicionamento de Especialistas da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso)** e da **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)**



ABESO
Associação Brasileira para o
Estudo da Obesidade e da
Síndrome Metabólica



SBEM
Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia



CLANAD
EDITORA CIENTÍFICA

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO INDIVÍDUO ADULTO COM OBESIDADE E SEU IMPACTO NAS COMORBIDADES

Atualização 2024 e **Posicionamento de Especialistas** da **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso)** e da **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)**



Associação Brasileira para o
Estudo da Obesidade e da
Síndrome Metabólica



Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia



CLANAD
EDITORA CIENTÍFICA

Envidamos os nossos melhores esforços para que as informações contidas neste material estejam completas e sejam fidedignas. Todos os dados foram atualizados pelos autores até a data de entrega dos originais à editora. Os organizadores se empenharam para dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais. Este material destina-se exclusivamente a profissionais de saúde. Considerando a constante evolução das ciências da saúde, recomendamos que os leitores consultem sempre outras fontes confiáveis, de modo a se certificarem de que as informações contidas nesta publicação estão corretas e de que não houve alterações em recomendações.

Tratamento Farmacológico do Indivíduo Adulto com Obesidade e seu Impacto nas Comorbidades: Atualização 2024 e Posicionamento de Especialistas da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Copyright 2024 by Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Direitos exclusivos para a língua portuguesa.

Todos os direitos de reprodução, tradução e cópia deste material estão reservados à Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) e à Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). É proibida a reprodução total ou parcial, sob quaisquer meios, sem permissão expressa.

Editorado por:



Rua Doutor Luiz Migliano, nº 1986
Edifício Bonnaire Office, cj. 1217
Jardim Caboré – São Paulo/SP – CEP: 05711-001
Tel. (11) 3807-3808
contato@editoraclannad.com.br | www.editoraclannad.com.br

Direção executiva e comercial: André Araujo e Silvio Araujo

Gestão editorial: Denis Souza

Desenvolvimento de projeto: Gabriel Meneses

Produção editorial: Henrique Malfará

Diagramação: Diego Sachito e Jorlandi Ribeiro

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Tratamento farmacológico do indivíduo adulto com obesidade e seu impacto nas comorbidades : atualização 2024 e posicionamento de especialistas da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). -- São Paulo : Editora Clannad, 2024.

Bibliografia.

ISBN 978-65-89832-13-3

1. Comorbidades 2. Farmacologia 3. Medicamentos - Administração 4. Medicamentos - Efeitos fisiológicos 5. Obesidade - Aspectos endócrinos 6. Obesidade - Cuidado e tratamento 7. Obesidade - Fatores de risco.

24-212995

CDD-615.1

Índices para catálogo sistemático:

1. Farmacologia

615.1

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

Tratamento farmacológico do indivíduo adulto com obesidade e seu impacto nas comorbidades

Atualização 2024 e Posicionamento de Especialistas da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Rodrigo O. Moreira^{1,2,3}, Cynthia M. Valerio¹, Alexandre Hohl⁴, Cristiane Moulin⁵, Fábio Moura^{6,7}, Fábio R. Trujillo⁸, Fernando Gerchman^{9,10}, Livia L. Correa¹, Marcio C. Mancini¹¹, Maria Edna Melo¹¹, Rodrigo N. Lamounier^{12,13}, Simone van de Sande-Lee⁴, Thaís D. G. Trujillo⁸, Paulo A. C. Miranda^{13,14}, Bruno Halpern¹⁵

¹Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luis Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro, RJ

²Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – *Campus* Juiz de Fora (UNIPAC/JF), Juiz de Fora, MG

³Centro Universitário de Valença (UNIFAA), Valença, RJ

⁴Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC

⁵Centro Especializado em Diabetes, Obesidade e Hipertensão (CEDOH) da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, DF

⁶Universidade de Pernambuco, Recife, PE

⁷Instituto de Medicina Integrada de Pernambuco, Recife, PE

⁸Serviço de Obesidade e Lipodistrofia do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (CEDEBA), Salvador, BA

⁹Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

¹⁰Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS

¹¹Grupo de Obesidade da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

¹²Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG

¹³Serviço de Endocrinologia, Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG

¹⁴Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG

¹⁵Centro de Obesidade do Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP

SUMÁRIO

Introdução	7
Sibutramina	8
Orlistate	12
Liraglutida	16
Semaglutida	24
Naltrexona e bupropiona	31
Tirzepatida	36
Tabela: Eficácia com 1 ano de tratamento de indivíduos com obesidade das medicações aprovadas para o tratamento da obesidade no Brasil	42
Tabela: Principais efeitos colaterais das medicações aprovadas para o tratamento da obesidade	42
Referências	43
Quadro: Resumo dos principais efeitos das medicações aprovadas para o tratamento da obesidade no Brasil	51

Introdução

A obesidade é uma doença crônica e recorrente, que causa ou agrava mais de duas centenas de outras doenças e está associada a maiores morbidades, incapacidade e mortalidade. Acompanhando as tendências epidemiológicas internacionais, os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que ela já acomete um quarto da população brasileira adulta; com os ritmos galopantes, projeções indicam que em 2035 até 40% da população brasileira pode ter obesidade¹. Nesse cenário, é indubitável que todo profissional de saúde deve entender sobre a obesidade, pois, mesmo não a tratando diretamente, avaliará e tratará pessoas que vivem com a doença. Acolher o paciente de forma adequada e abordar consequências e alternativas terapêuticas para a obesidade e suas comorbidades em cada atendimento é fundamental.

O tratamento farmacológico da obesidade vive um momento de transição, embora siga extremamente estigmatizado. As razões para o estigma são várias e já foram tema de editorial², mas entre elas se destaca o próprio estigma da obesidade em si, ainda vista como exclusivamente dependente de um “estilo de vida”. Dados sugerem que apenas 1% das pessoas com indicação clínica do uso de medicamentos os receba, e muitos que não têm indicação os acabam usando com objetivos estéticos^{3,4}.

Recentemente, a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) fizeram um documento conjunto em que ressaltam a importância da linguagem para a redução do estigma⁵. Usar o termo “medicamentos para obesidade” é sempre recomendável, e devemos evitar ao máximo o termo “remédios para emagrecer”. Tratar a obesidade é muito mais do que “emagrecer” (incluindo a manutenção do peso perdido e benefícios extrapeso), e “emagrecer” pode ser desejo de qualquer um, não só de quem sofre com uma doença crônica.

Nesse sentido, um dos pontos levantados é como tratamentos farmacológicos desenvolvidos seguindo as normas da Medicina baseada em evidências, com aprovação de agências regulatórias e estudos clínicos bem conduzidos, são frequentemente confundidos e intercambiados com tratamentos sem qualquer respaldo científico e potencialmente perigosos, desde fórmulas manipuladas a ervas vendidas na internet, soros e injeções produzidos sem qualquer preocupação sanitária e de saúde. Muito do estigma do tratamento também se deu por medicamentos antigos que se mostraram com relação risco-benefício ruim, além de muitas medicações nas últimas décadas terem sido descontinuadas por conta de efeitos colaterais inaceitáveis. Outra razão foi a baixa eficácia de algumas drogas, com resultado aquém do desejado por médico e paciente.

Felizmente, o tratamento farmacológico tem avançado e quebrado as barreiras já descritas⁶. Novas medicações já disponíveis no mercado, e outras em estudo, conseguem atingir perdas de peso clinicamente relevantes. Mais do que só a redução de peso, estudos de desfecho têm demonstrado que o alvo terapêutico é muito mais amplo do que a perda de peso, com objetivos claros de melhora de indicadores de saúde e qualidade de vida. Este documento visa compilar o que existe de evidência com as medicações já aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com os principais dados de eficácia e segurança.

Apesar dos inúmeros avanços, ainda estamos longe de uma acessibilidade adequada das medicações a todas as pessoas com obesidade. O custo elevado de algumas medicações é ainda uma grande barreira. O desenvolvimento de protocolos de estudos que mostrem benefícios claros e bom perfil farmacoeconômico pode facilitar a incorporação futura de algumas dessas medicações pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Com tudo isso exposto, é bastante claro que a Abeso e a SBEM têm o dever de produzir um documento que explicita as opções terapêuticas aprovadas pela Anvisa para o tratamento da obesidade, para guiar especialistas e não especialistas a um tratamento sério e ético, afastando os pacientes de tratamentos perigosos, ineficazes e de custo elevado, ainda tão comuns em nosso país.

É importante ressaltar que o tratamento da obesidade vai muito além de medicações, e as mudanças no estilo de vida seguem como a pedra fundamental. Este documento, no entanto, foca no tratamento farmacológico, com o intuito de familiarizar o leitor com as opções terapêuticas, seus efeitos no peso corporal, efeitos metabólicos e efeitos colaterais. O tratamento da obesidade é complexo, e há muitas nuances e dúvidas clínicas que não serão respondidas aqui. Ambas as sociedades trabalharão para um documento mais amplo e compreensivo no futuro que tente responder, com base na literatura vigente, a perguntas práticas que possam facilitar o manejo do tratamento. Porém, para o momento de transformação que vivemos, esse compilado de dados, redigido por especialistas na área que revisaram a literatura de maneira aprofundada para as evidências mais completas e atuais, servirá como guia para melhorar o cuidado das pessoas que vivem com obesidade.

1. Sibutramina

1.1 Mecanismo de ação

A sibutramina age inibindo a recaptção de norepinefrina e serotonina na fenda sináptica e, em menor grau, inibindo a recaptção de dopamina. Seu efeito ocorre principalmente sobre a regulação da ingestão de alimentos, levando mais a um prolongamento da saciedade que a um efeito na redução da fome. Considerando essa característica farmacológica, a sibutramina deve ser classificada como agente sacietógeno e não anorexígeno⁷.

1.2 Posologia/modo de utilizar

A medicação está disponível comercialmente em apresentações de comprimidos de 10 e 15 mg para uso diário em pacientes com idade \geq 18 anos. A prescrição deve ser feita no receituário B2 controlado, além do termo de consentimento, preenchido pelo médico e pelo paciente em três vias, em conformidade com as normas da Anvisa⁸.

1.3 Tolerabilidade/efeitos colaterais

Os principais efeitos colaterais da sibutramina são associados à sua estimulação noradrenérgica e às suas propriedades simpaticomiméticas, sendo os mais comuns xerostomia (29,2%), taquicardia (20,9%), constipação (18,9%), hipertensão (17,5%), insônia (17,2%) e cefaleia (11,3%)⁹.

1.4 Contraindicações absolutas

Com base nos resultados do estudo *Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial* – SCOUT (descrito no tópico “Efeitos da sibutramina sobre o metabolismo lipídico”), a sibutramina é contraindicada a pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) com pelo menos 1 outro fator de risco (por exemplo, hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual do tabagismo, doença renal do diabetes com evidência de microalbuminúria), doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), arritmia, insuficiência cardíaca (IC) e hipertensão arterial controlada inadequadamente (acima de 145 x 90 mmHg)¹⁰.

1.5 Eficácia

1.5.1 Efeitos da sibutramina sobre o peso corporal

A sibutramina mostrou, em 29 estudos clínicos avaliados em uma revisão sistemática, perda de peso de 2,8 kg em 12 semanas, 6 kg em 24 semanas e 4,5 kg até 54 semanas de tratamento. Em estudos de 44 a 54 semanas, a diferença nas proporções de participantes que alcançaram perda de peso de 5% foi de 34% para a sibutramina *versus* 19% para o placebo e, para a perda de 10% de peso, foi de 31% para a sibutramina *versus* 12% para o placebo¹¹.

A sibutramina demonstrou melhora nas medidas antropométricas. Uma revisão sistemática do banco de dados Cochrane com estudos com seguimento de 12 a 18 meses com fármacos para perda de peso avaliou o efeito da sibutramina na redução de peso, cintura e índice de massa corporal (IMC). Os pacientes utilizando sibutramina perderam 4,3% mais peso do que o placebo em 10 estudos avaliados. Em cinco estudos, foi mostrada uma redução no IMC de 1,5 kg/m², e em oito estudos foi vista redução da cintura em 4,0 cm¹².

1.5.2 Efeitos da sibutramina sobre a manutenção do peso perdido

A sibutramina também demonstrou ser uma medicação efetiva na prevenção de reganho de peso quando adicionada após intervenções dietéticas. O estudo STORM (*Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance*) foi um ensaio clínico randomizado (ECR), duplo-cego que mostrou benefícios para a perda e manutenção do peso perdido em 2 anos de tratamento. Nesse estudo, 605 pacientes com obesidade receberam sibutramina (10 mg/dia) associada a uma dieta de baixa caloria por 6 meses. Os pacientes que atingiram > 5% de perda de peso após 6 meses foram alocados para continuar a sibutramina ou usar o placebo por 18 meses. O grupo sibutramina manteve maior perda de peso do que o grupo placebo após 2 anos (-4,0 kg [-2,4 a -5,6 kg]), reforçando a importância de manter o uso da medicação por mais tempo após a perda ponderal inicial¹³.

Outra revisão sistemática incluiu três estudos para avaliação de manutenção de perda de peso com sibutramina. Nessa análise, após intervenção de perda de peso dietética inicial com duração de 1 a 6 meses, os indivíduos que alcançaram o mínimo de 5% de perda de peso corporal eram randomizados para tratamento com placebo ou sibutramina. Os resultados demonstraram que cerca de 10% a 30% mais indivíduos tratados com sibutramina, quando comparados com placebo, obtiveram sucesso na manutenção da perda inicial (definida como manutenção de 80% a 100% do peso perdido após 12 a 18 meses de tratamento)¹⁴.

1.5.3 Efeitos da sibutramina sobre a composição corporal

Os efeitos da sibutramina na composição corporal foram avaliados em estudos bem específicos. O primeiro ECR avaliou os efeitos de 10 mg da sibutramina por 12 semanas de 24 adolescentes. Nenhuma diferença na composição corporal foi demonstrada no grupo sibutramina em comparação ao placebo¹⁵. O segundo ECR, de mesma duração (12 semanas), avaliou sibutramina nas doses de 10 e 15 mg em 181 indivíduos com obesidade. Pacientes tratados apresentaram tendência a maior redução do percentual de gordura corporal do que o grupo placebo ($p = 0,05$). Não houve diferença na massa magra entre os grupos¹⁶.

No estudo STORM, uma análise de subgrupos mostrou redução preferencial de tecido adiposo visceral em comparação ao compartimento subcutâneo em avaliação de composição corporal realizada por tomografia computadorizada¹⁷.

1.5.4 Efeitos da sibutramina em pacientes com pré-diabetes/intolerância à glicose

Não foram encontrados estudos avaliando a sibutramina nessa população.

1.5.5 Efeitos da sibutramina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Uma metanálise avaliou estudos de maior duração e melhor qualidade no controle glicêmico de pacientes com DM2 e mostrou que o tratamento com sibutramina está associado a discreta melhora no controle glicêmico¹⁸. Especificamente, um ECR com duração de 1 ano e que avaliou 195 indivíduos com DM2 e dose de 15 e 20 mg/dia de sibutramina mostrou que o controle glicêmico em pacientes em uso dessa substância melhorou paralelamente à perda de peso. Indivíduos com perda de 10% do peso apresentaram redução média na hemoglobina glicada (HbA1c) de 1,2%¹⁹.

1.5.6 Efeitos da sibutramina sobre o metabolismo lipídico

Uma metanálise de 29 estudos mostrou que o tratamento com sibutramina está associado à discreta melhora no colesterol de lipoproteína de alta densidade (LDL-c) e níveis de triglicerídeos¹⁸. O tratamento com a sibutramina

foi associado a redução dos níveis de triglicerídeos, além de discreta elevação na lipoproteína de alta densidade (HDL-c), em relação ao placebo, com melhores resultados em pacientes com maior perda ponderal¹⁸. Outra metanálise mostrou melhora de níveis de triglicerídeos em relação ao placebo (-7,7 mmol/L) e aumento do HDL-c (1,5 mg/L); já os níveis de LDL-c não foram diferentes entre os grupos¹⁴.

1.5.7 Efeitos da sibutramina sobre a pressão arterial e frequência cardíaca

A metanálise de Rucker e colegas demonstrou que, em sete dos estudos incluídos, o uso de sibutramina se mostrou associado a uma elevação média da pressão arterial (PA) sistólica (1,7 mm Hg, de 0,1 a 3,3 mmHg) e diastólica (2,4 mmHg, de 1,5 a 3,3 mmHg) e da frequência cardíaca (FC) em torno de 4,5 bpm (3,5 a 5,6 bpm)¹⁴. Apesar do aumento demonstrado nos níveis pressóricos, é importante ressaltar que o controle da PA nos indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) prévia controlada não foi comprometido quando a medicação anti-hipertensiva foi ajustada²⁰.

O uso de sibutramina, portanto, deve ser feito com monitorização regular da FC e PA. Pacientes que apresentem aumentos significativos desses parâmetros devem ter seu tratamento descontinuado. Convém salientar que o tratamento pode ser feito desde que as contraindicações absolutas sejam respeitadas (item 1.4, “Contraindicações absolutas”).

1.5.8 Efeitos da sibutramina sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono

Um estudo não controlado que envolveu 87 pacientes com obesidade que usaram a sibutramina na dose de 10 mg/dia por 6 meses mostrou que tratamento associado a mudanças de estilo de vida levou a perda de peso de $8,3 \pm 4,7$ kg, acompanhada de redução de circunferência do pescoço, redução da gravidade da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) (o índice de apneia-hipopneia [IAH] caiu $16,3 \pm 19,4$ eventos/h) e redução da pontuação na escala de sonolência de Epworth (caiu $4,5 \pm 4,6$)²¹.

Um estudo comparou a eficácia da perda de peso em 40 pacientes com obesidade induzida pela sibutramina *versus* tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) durante o período de 1 ano nos distúrbios respiratórios do sono. A sibutramina induziu diminuição de $5,4 \pm 1,4$ kg no peso corporal em comparação ao grupo CPAP, no qual não foi vista perda de peso. O tratamento com CPAP melhorou todas as variáveis respiratórias e de sono, enquanto a perda de peso induzida pela sibutramina melhorou apenas o perfil noturno de saturação arterial de oxigênio²².

1.5.9 Efeitos da sibutramina em pacientes com síndrome dos ovários policísticos

Um ECR que incluiu 40 mulheres com obesidade e síndrome dos ovários policísticos (PCOS) avaliou a eficácia da terapia com sibutramina isoladamente e em combinação com etinilestradiol-ciproterona (EE-CPA) nos parâmetros clínicos e metabólicos de mulheres obesas com PCOS. O IMC, escore de hirsutismo Ferriman-Gallwey, a testosterona total sérica, a testosterona livre e os níveis de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS) diminuíram significativamente, e a globulina transportadora de hormônios sexuais (*sex hormone-binding globulin* – SHBG) aumentou significativamente em todos os grupos no final do estudo. O grupo que utilizou sibutramina obteve maior redução de peso corporal, relação cintura/quadril, PA diastólica (PAD), triglicérides e melhora de sensibilidade à insulina, todos fatores fisiopatológicos importantes na PCOS²³.

Um estudo menor, aberto e randomizado, no qual foram avaliadas 59 mulheres com sobrepeso e obesidade com PCOS, a dose usada de sibutramina foi de 10 mg, e o tempo de seguimento foi de 6 meses. As mulheres foram divididas em um grupo de dieta hipocalórica com sibutramina e outro grupo somente com dieta hipocalórica. O peso corporal reduziu em ambos os grupos, mas a redução foi maior com a sibutramina. Em ambos os grupos, todas as mulheres com teste oral de tolerância à glicose (TOTG) anormal no início do estudo apresentaram tolerância normal à glicose após 6 meses. O índice de andrógenos livres, a área de glicose sob a curva e a concentração de triglicerídeos em jejum foram reduzidos após 6 meses apenas no grupo que usou a sibutramina²⁴.

1.5.10 Efeitos da sibutramina em pacientes com hipogonadismo masculino

Um relato de caso de um paciente com mutação no receptor da melanocortina 4 (MC4R) com obesidade e hipogonadismo hipogonadotrófico e que vinha cursando com elevação do peso corporal mostrou que o uso da sibutramina levou a manutenção do peso corporal, bem como a melhora da composição corporal e das anomalias metabólicas relacionadas com a obesidade²⁵.

1.5.11 Efeitos da sibutramina sobre a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica

Apenas um pequeno estudo avaliou os efeitos da sibutramina sobre a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD). Foram avaliados 13 indivíduos com obesidade e esteato-hepatite não alcoólica (NASH) durante o período de 6 meses. Houve redução de 10,2% do peso corporal, assim como redução de 47% na resistência à insulina, 41% na AST, 59% na ALT e 27% na gamaglutamiltransferase. A regressão ultrassonográfica foi observada em 11 dos 13 pacientes que usaram sibutramina. O estudo concluiu que a perda de peso induzida pela sibutramina reduziu a resistência à insulina, assim como melhorou os marcadores bioquímicos e os achados ultrassonográficos dos pacientes com NASH²⁶.

1.5.12 Efeitos da sibutramina sobre a qualidade de vida

Uma análise combinada de quatro ECR avaliou 555 pacientes com obesidade quanto ao impacto do tratamento com sibutramina na qualidade de vida com as escalas *Impact of Weight on Quality of Life* (IWQOL) e *Short Form Health Survey* (SF-36). O escore SF-36 é um questionário com 36 perguntas que abrangem várias dimensões da saúde física e mental, incluindo função física, dor, vitalidade, saúde mental, entre outros aspectos. O questionário IWQOL é utilizado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde especificamente em pacientes com obesidade. Ele consiste em 31 perguntas que avaliam a percepção do paciente sobre seu peso, autoestima, vida social, atividade física, conforto físico e demais aspectos ligados à qualidade de vida. O estudo mostrou que a perda de peso no grupo da sibutramina levou a melhora significativa da qualidade de vida, sendo a melhora proporcional à perda de peso²⁷.

1.5.13 Efeitos da sibutramina sobre as doenças osteoarticulares

Não encontramos estudos avaliando a sibutramina nessa população.

1.5.14 Efeitos da sibutramina em pacientes com doença renal crônica

Não encontramos estudos avaliando a sibutramina nessa população.

1.5.15 Efeitos da sibutramina sobre as doenças cardiovasculares

O SCOUT avaliou os desfechos cardiovasculares em indivíduos com doença cardiovascular (DCV), com alto risco de eventos cardiovasculares, com doença vascular cerebral, com doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) ou com DM2 associado a um fator de risco cardiovascular. Nos pacientes que utilizaram a sibutramina, a taxa de risco de eventos cardiovasculares aumentou 16%, sendo que o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal aumentou em 28% e o risco de AVC não fatal aumentou 36%. Assim, a sibutramina foi associada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares não fatais nesse grupo de pacientes. O risco de morte por causa cardiovascular e o de parada cardiorrespiratória não foram diferentes nos dois grupos²⁸.

2. Orlistate

2.1 Mecanismo de ação

O orlistate atua no trato gastrointestinal, onde reduz a absorção de gorduras da dieta. Seu mecanismo de ação é a inibição irreversível das lipases gástricas e pancreáticas, levando a redução da hidrólise dos triglicerídeos em ácidos graxos e monoglicerídeos e diminuição de 30% da absorção da gordura ingerida^{29,30}.

2.2 Posologia/modo de utilizar

A dose diária recomendada do orlistate é de 120 mg, ingerida durante ou até 1 hora após cada uma das três principais refeições²⁹.

2.3 Tolerabilidade/efeitos colaterais

Os eventos gastrointestinais representam os efeitos colaterais predominantes associados à terapia com orlistate. Em uma metanálise que incluiu 16 estudos com o orlistate, foi visto que mais de 80% dos pacientes tratados com a medicação tiveram ao menos um efeito colateral gastrointestinal¹². Os efeitos colaterais gastrointestinais descritos com maior frequência foram esteatorreia, urgência para evacuar e flatulência com eliminação de gorduras, cada qual com taxas de frequência de 15% a 30% na maioria dos estudos¹⁴. Além disso, diarreia e dor abdominal são efeitos comumente observados em indivíduos com menor adesão à dieta³¹.

A redução da absorção intestinal de gordura leva a aumento do risco de redução da absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) nos pacientes com uso crônico da medicação³⁰. Além disso, existe um aumento da absorção intestinal do oxalato, já que a gordura da dieta na luz intestinal pode se ligar ao cálcio, impedindo que este funcione como um quelante natural do oxalato intraluminal. Esse aumento do oxalato pode levar a hiperossalúria, condição associada à formação de cálculos renais^{32,33}.

2.4 Contraindicações absolutas

O orlistate é contraindicado a gestantes e mulheres amamentando. Pacientes com síndrome da má absorção crônica ou colestase também não devem utilizar a medicação³⁴.

2.5 Eficácia

2.5.1 Efeitos do orlistate sobre o peso corporal

Uma metanálise incluindo ECR com duração mínima de 1 ano e usando 120 mg de orlistate três vezes ao dia encontrou maiores reduções de peso no grupo orlistate em comparação ao grupo placebo. Os pacientes tratados com orlistate perderam 2,9 kg (2,5 a 3,2 kg) mais peso do que os tratados com placebo. Um número maior de participantes no grupo orlistate alcançou perda de peso clinicamente significativa, com 21% e 12% atingindo 5% e 10% de perda de peso corporal, respectivamente. O mesmo estudo demonstrou maior redução na circunferência da cintura com a terapia com orlistate (redução de 2,06 cm em comparação com o placebo)¹².

2.5.2 Efeitos do orlistate sobre a manutenção do peso corporal

O *Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects* (XENDOS) foi desenhado para avaliar a prevenção do diabetes com o uso do orlistate em indivíduos com pré-diabetes. Foi um ECR com duração de 4 anos que envolveu 3.305 pacientes com obesidade e sem o diagnóstico de DM2, com tolerância normal à glicose ou intolerantes à glicose oral. Foi orientada mudança intensiva do estilo de vida, associada ao tratamento com orlistate ou placebo. A perda de peso foi significativamente maior com o orlistate do que com o placebo após 1 ano (10,6 *versus* 6,2 kg, respectivamente) e permaneceu significativamente maior no final do 4º ano do estudo (5,8 *versus* 3,0 kg)³⁵.

2.5.3 Efeitos do orlistate sobre a composição corporal

Dois pequenos estudos avaliaram os efeitos do orlistate na composição corporal. O primeiro ECR comparou os efeitos de 1 ano de tratamento com orlistate e placebo na composição corporal avaliada por *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA). Interessantemente, tanto o grupo orlistate como o grupo placebo apresentaram perda significativa de peso, porém sem diferença significativa entre os dois grupos (11,2 ± 7,5 *versus* 8,1 ± 7,5). Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos parâmetros da composição corporal (*free fat mass* [FFM], *fat mass* [FM] e *fat mass %* [FM%]), embora ambos os grupos tenham apresentado redução nesses três parâmetros³⁶.

O segundo estudo incluiu 72 pacientes que completaram um ECR com 2 anos de duração comparando orlistate com placebo. A composição corporal (FM e FFM) foi avaliada por meio de bioimpedância, e a relação FM/FFM foi calculada. Após o período de 12 meses, os grupos tiveram redução significativa na FFM, porém sem diferença significativa entre os dois grupos. Por outro lado, pacientes que receberam orlistate tiveram maior redução de FM (38,0 ± 7,6 para 29,1 ± 11,2) do que do grupo placebo (37,5 ± 8,5 para 32,3 ± 11,2)³⁷.

2.5.4 Efeitos do orlistate em pacientes com pré-diabetes/intolerância à glicose

Os efeitos do orlistate em indivíduos com pré-diabetes foi avaliado no estudo XENDOS (descrito anteriormente). Após 4 anos de tratamento, o risco cumulativo de desenvolver DM foi de 9,0% no grupo placebo e 6,2% no grupo de tratamento com orlistate, correspondendo a uma redução de risco de 37,3%. Nos 21% dos indivíduos que apresentavam tolerância à glicose diminuída no início do estudo, a incidência de DM2 ao longo dos 4 anos diminuiu 45,0% com a terapia com orlistate³⁵.

2.5.5 Efeitos do orlistate no controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Uma metanálise avaliou 2.550 pacientes com obesidade e DM2 que fizeram uso de orlistate 120 mg três vezes ao dia comparado ao placebo. A perda de peso no grupo do orlistate foi de 2,4 kg a mais do que no grupo placebo. Os tratados com orlistate tiveram, de forma significativa, maiores reduções nas médias da glicose plasmática em jejum e da HbA1c do que os que usaram o placebo (1,39 mmol/L *versus* 0,47 mmol/L e 0,74% *versus* 0,31%, respectivamente)³⁸.

Foram avaliados 12 estudos em uma revisão sistemática de ECR do orlistate associado a mudanças do estilo de vida em pessoas com DM2. Foi comparado o uso do orlistate com as intervenções no estilo de vida isoladamente. O orlistate levou a uma média superior de perda de peso de 2,10 kg³⁹.

Uma análise de subgrupo com pacientes com DM2 que incluiu cinco estudos de uma metanálise que avaliou pacientes que utilizaram orlistate para a perda de peso mostrou redução do peso em pacientes com DM2 de -2,3%. Houve redução no grupo do orlistate dos níveis de glicemia de jejum e HbA1c em 1,0 mmol/L (IC 95% 0,6 mmol/L a 1,5 mmol/L) e 0,4% (IC 95% 0,2 a 0,6%), respectivamente¹².

2.5.6 Efeitos do orlistate sobre o metabolismo lipídico

Uma revisão sistemática e metanálise avaliou os efeitos da orlistate sobre diferentes parâmetros do perfil lipídico. Foram incluídos 13 estudos que avaliaram os efeitos do orlistate no colesterol total ($n = 5.206$), 13 estudos com resultados no LDL-c ($n = 5.206$), 11 estudos com resultados no HDL-c ($n = 4.152$) e 11 estudos com resultados nos triglicérides ($n = 4.456$). Os resultados mostraram que o orlistate promove uma redução média de $-12,4$ mg/dL no colesterol total ($-14,3$ a $-10,8$), $-10,05$ mg/dL no LDL-c ($-11,6$ a $-8,5$) e redução de $-1,1$ mg/dL no HDL-c ($-1,5$ a $-0,77$). Não foram observados efeitos significativos sobre os triglicérides¹².

Um ECR com duração de 24 semanas foi desenhado para avaliar os efeitos do orlistate 120 mg três vezes por dia *versus* placebo na perda de peso e nos lipídeos séricos em pacientes com obesidade e dislipidemia. Os pacientes tratados com orlistate perderam $6,8\%$ *versus* $3,8\%$ do grupo placebo ($p < 0,001$). O grupo que usou o orlistate apresentou redução significativa no colesterol total ($-11,9\%$ *versus* $-4,0\%$) e no LDL-c ($-17,6\%$ *versus* $-7,6\%$; $p < 0,001$). Para diferentes reduções de peso, a alteração no LDL-c foi mais pronunciada nos pacientes do grupo orlistate, indicando provável efeito direto na redução do colesterol que foi independente da redução de peso⁴⁰.

2.5.7 Efeitos do orlistate sobre a pressão arterial e frequência cardíaca

Uma metanálise avaliou 16 estudos, sendo que 13 estudos mostraram redução da PA sistólica (PAS) subtraída do placebo de $1,5$ mmHg ($0,9$ a $2,2$ mmHg) e 12 estudos mostraram redução da PAD de $1,4$ mmHg ($0,7$ a $2,0$ mmHg)¹².

2.5.8 Efeitos do orlistate sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono

Um ECR comparou orlistate com placebo durante um período de 2 anos em pacientes com obesidade. O orlistate melhorou a qualidade de vida entre aqueles com apneia obstrutiva do sono, porém o seu efeito no IAH não foi medido⁴¹. Outro estudo randomizado avaliou 743 pacientes e comparou o orlistate 120 mg três vezes ao dia com placebo durante um período de 2 anos em pacientes com obesidade. Foi visto que o uso de orlistate para promover a perda de peso resultou em melhora da vitalidade entre pacientes com SAOS, conforme medido pelo SF-36, porém o ensaio não mediu o IAH ou outros aspectos do sono⁴².

2.5.9 Efeitos do orlistate em pacientes com síndrome dos ovários policísticos

Uma metanálise com oito estudos avaliou o uso de pílulas anticoncepcionais (ACO) mais orlistate em comparação com ACO em pacientes com PCOS com sobrepeso e/ou obesidade. Foi visto que o tratamento combinado de ACO e orlistate foi mais eficaz do que o ACO sozinho na redução do peso, dos perfis hormonais, lipídicos e do metabolismo da insulina, bem como na melhora da taxa de ovulação, taxa de gravidez em comparação com o ACO sozinho⁴³. E uma revisão sistêmica de seis ECR avaliou a eficácia do orlistate *versus* metformina em mulheres com obesidade e PCOS e encontrou que a perda de peso, o colesterol total e o nível de triglicérides sofreram redução significativa no grupo tratado com orlistate em relação ao grupo que usou metformina⁴⁴.

2.5.10 Efeitos do orlistate em pacientes com hipogonadismo masculino

Não há estudos sobre efeito do orlistate em pacientes com hipogonadismo masculino.

2.5.11 Efeitos do orlistate sobre a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica

Uma metanálise com sete estudos, dos quais só três eram ECR, avaliou o efeito do orlistate em pacientes MASLD e sobrepeso ou obesidade. Foram avaliados 330 portadores de esteatose hepática ou esteato-hepatite. Apesar da melhora de parâmetros laboratoriais (transaminases), não foi encontrada melhora de esteatose, esteato-hepatite ou fibrose⁴⁵. Uma revisão sistemática de fármacos para perda de peso avaliou o efeito de orlistate 120 mg duas vezes ao dia associado a mudança de estilo de vida (MEV) em seis estudos realizados em pacientes com MASLD e sobrepeso ou obesidade com duração mínima de 24 semanas. Todos mostraram redução do conteúdo hepático de gordura e/ou redução de enzimas hepáticas (ALT e AST) concomitante à redução de 5% a 10% de perda de peso corporal, e três tiveram melhora dos achados histopatológicos. Pelos resultados apresentados, sugere-se que a redução do conteúdo hepático de gordura foi resultante da perda de peso, sem evidência de efeitos independentes na MASLD pelo orlistate⁴⁶.

2.5.12 Efeitos do orlistate sobre a qualidade de vida

Um ECR comparou orlistate com placebo durante um período de 2 anos em pacientes com obesidade. Os tratados com orlistate relataram satisfação significativamente maior com seu medicamento para perda de peso do que os que receberam placebo após 1 e 2 anos ($p < 0,001$ no grupo orlistate 120 mg; $p < 0,05$ no grupo orlistate 60 mg). Os pacientes que tomaram orlistate 120 mg apresentaram melhora da qualidade de vida⁴⁷.

2.5.13 Efeitos do orlistate sobre as doenças osteoarticulares

Um ECR com duração de 6 meses envolveu 50 mulheres, entre 45 e 60 anos, com obesidade e osteoartrite do joelho estágio II-III Kellgren-Lawrence e revelou que a redução de peso foi mais significativa no grupo de pacientes em terapia com orlistate, com perda de 9,05% (média 9,5 kg) do que no grupo que fez somente a dieta hipocalórica e cujo peso diminuiu 2,54% (média 2,66 kg). A redução do peso corporal nos pacientes com orlistate reduziu a dor articular em 52%, a rigidez articular em 51%, melhorou a insuficiência funcional articular em 51% e melhorou a qualidade de vida em 52%⁴⁸.

Um estudo retrospectivo, não controlado com placebo, avaliou o prontuário de 10 mulheres com sobrepeso e osteoartrose de joelho tratadas por 6 meses com orlistate 120 mg três vezes ao dia, exercício aeróbico e para aumento de massa muscular. Os sintomas de osteoartrite foram avaliados antes do tratamento, ao final do tratamento e 6 meses após o final. Foi vista melhora significativa na dor, rigidez e função do joelho no final do tratamento (37 *versus* 21, 44,5 *versus* 28,3 e 45,5 *versus* 27,1, respectivamente), assim como a redução do IMC (32,9 *versus* 29,5 kg/m²). Após 6 meses, embora o IMC médio tivesse retornado ao valor basal (31,1 kg/m²), a melhora em todos os parâmetros persistia (23,9, $p = 0,028$, 27,1, $p = 0,028$ e 32,9, respectivamente)⁴⁹.

2.5.14 Efeitos do orlistate em pacientes com doença renal crônica

Não foram encontrados estudos sobre orlistate na doença renal crônica (DRC).

2.5.15 Efeitos do orlistate em pacientes com desfechos cardiovasculares

Não foi encontrado em ECR que avaliasse a segurança cardiovascular do orlistate.

3. Liraglutida

3.1 Mecanismo de ação

A liraglutida é um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (*glucagon-like peptide-1* – GLP-1) que compartilha 97% de homologia com o GLP-1 nativo. As mudanças estruturais realizadas na proteína aumentaram sua meia-vida de circulação de 1 a 2 minutos para 13 horas⁵⁰. Possui ação hipotalâmica em neurônios envolvidos no balanço energético, em centros ligados ao prazer e à recompensa, ação pancreática estimulando a produção de insulina glicose-dependente e inibindo glucagon e somatostatina, além de reduzir a velocidade de esvaziamento gástrico⁵¹.

3.2 Posologia/modo de utilizar

A dose de 3,0 mg foi aprovada pela agência regulatória norte-americana (*US Food and Drug Administration* – FDA) para o tratamento da obesidade em 2014 – uma dose mais elevada do mesmo medicamento já aprovado para tratamento do DM2, em dose de até 1,8 mg. A medicação deve ser escalonada a fim de minimizar efeitos colaterais, comumente gastrointestinais. Apresenta um sistema de aplicação contendo 3 mL, que pode dispensar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg. Deve ser iniciada com 0,6 mg/dia por via subcutânea e aumentada 0,6 mg a cada semana até a dose máxima de 3,0 mg/dia.

3.3 Tolerabilidade/efeitos colaterais

Os eventos adversos mais comuns, que acometem mais de 5% dos pacientes, são predominantemente gastrointestinais e incluem náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal e dispepsia. Em 94% dos casos são eventos leves ou moderados, normalmente dose-dependentes, daí a indicação do escalonamento da medicação, transitórios e raramente levam à interrupção do tratamento⁵².

Entre os eventos adversos graves, que acometem mais de 0,2% dos pacientes, há maior incidência de colelitíase e colecistite aguda, atribuída tanto à perda de peso quanto à redução da contratilidade da vesícula biliar. Com relação ao risco de pancreatite, a ocorrência foi discretamente maior, porém sem diferença estatística, no grupo liraglutida *versus* placebo – 0,4% e 0,1%, respectivamente⁵². De forma geral, a medicação apresenta excelente perfil de segurança, incluindo neuropsiquiátrica, sem interação com medicações de ação central, e boa eficácia.

3.4 Contraindicações absolutas

São poucas as contraindicações da medicação, incluindo gestação, amamentação e hipersensibilidade à liraglutida ou qualquer excipiente. Recomenda-se cautela no uso da medicação em pacientes com história prévia de pancreatite aguda. Seu uso deve ser evitado por pacientes com antecedente pessoal ou familiar de neoplasia endócrina múltipla ou câncer medular de tireoide, pois, em roedores, a droga induziu hiperplasia de células C tireoidianas⁵³.

3.5 Eficácia

3.5.1 Efeitos da liraglutida no peso corporal

Estudos preliminares evidenciaram perda de peso com uso de liraglutida significativamente maior do que com placebo e orlistate^{54,55}. Posteriormente, uma série de estudos denominados SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence*) analisaram o uso da droga no tratamento da obesidade e suas complicações.

No estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*, 63,2% e 33,1% perderam, respectivamente, mais de 5% e 10% do peso inicial após 56 semanas⁵². O estudo continuou por mais 2 anos, totalizando três, nos pacientes com pré-diabetes. A perda de 5%, 10% e 15% de peso naqueles randomizados para liraglutida foi de, respectivamente, 49,6%, 24,8% e 11%⁵⁶. Já no estudo *SCALE Maintenance*, pacientes com obesidade, depois de perderem 6% do peso com dieta e atividade física, foram randomizados para liraglutida 3,0 mg ou placebo por 1 ano. Aqueles em uso de liraglutida tiveram perda adicional de 6,1% em relação ao placebo, reforçando a importância do tratamento crônico e multidisciplinar da obesidade⁵⁷. Recentemente, um estudo avaliou pacientes que perderam, por 8 semanas, uma média de 13,1 kg com dieta hipocalórica. Aqueles que foram posteriormente randomizados para uma combinação de liraglutida 3,0 mg com exercício físico obtiveram perda adicional de 3,4 kg – 33% conseguiram manter perda acima de 20% do peso inicial em 1 ano⁵⁸.

3.5.2 Efeitos da liraglutida sobre a manutenção do peso corporal

Os efeitos da liraglutida na manutenção do peso perdido foram avaliados no estudo *SCALE Maintenance*, já descrito⁵⁷.

3.5.3 Efeitos da liraglutida sobre a composição corporal

O estudo anteriormente citado também analisou a composição corporal através de DXA, com uma redução de 3,5% de percentagem absoluta de gordura adicional⁵⁸. No mesmo ano, foi publicado um estudo que avaliou a redução de gordura visceral, por meio de ressonância magnética, com utilização de liraglutida 3,0 mg. Em 36 semanas houve uma redução média de 12,5% comparada com 1,6% no grupo placebo⁵⁹.

3.5.4 Efeitos da liraglutida em pacientes com pré-diabetes/intolerância à glicose

A prevenção da evolução do pré-diabetes para o DM2 e a melhora da resistência insulínica com a perda de peso já são bem estabelecidas⁵⁹. Porém, estudos com modelos animais sugerem outras ações diretas complexas da liraglutida na inibição da progressão do pré-diabetes^{60,61}. Alguns estudos clínicos avaliaram os efeitos da liraglutida em indivíduos com pré-diabetes.

Kim *et al.* compararam os efeitos de liraglutida até 1,8 mg e placebo em um grupo de pacientes, entre 40 e 70 anos, com excesso de peso ou obesidade e pré-diabetes. A perda de peso associada à liraglutida foi acompanhada por uma redução de 29% na resistência periférica à insulina, avaliada pelo teste de supressão com insulina. Além disso, 75% dos indivíduos tratados com liraglutida alcançaram glicemia plasmática de jejum normal em comparação com 19% no placebo⁶².

Mas o mais importante ERC foi o *SCALE Obesity and Prediabetes*, no qual 2.254 pacientes com excesso de peso ou obesidade e pré-diabetes foram randomizados no formato 2:1, para liraglutida 3,0 mg, ou placebo, associados a dieta padronizada e exercício. Esse estudo mostrou resultados significativos e sustentados de melhora no controle glicêmico com resistência insulínica reduzida no contexto de perda de peso de 6,1% em 3 anos nos que usaram liraglutida. Apenas 2% no grupo tratado com liraglutida desenvolveram diabetes, em comparação com 6% no grupo placebo. A liraglutida levou a redução de cerca de 80% no risco de DM2, e o tempo estimado para o início do DM2 acima de 160 semanas foi 2,7 vezes mais longo no grupo liraglutida do que no placebo. Além disso, em 160 semanas, 66% dos pacientes no grupo liraglutida alcançaram normoglicemia, em comparação com 36% com placebo. Uma análise *post-hoc* adicional, na semana 172, tentou resolver a questão de dados faltantes de seguimento, assumindo diabetes não diagnosticado em 1% dos retirados no grupo liraglutida e 0% no grupo placebo, e mostrou que o risco de DM2 permaneceu 66% menor nos que receberam liraglutida^{52,56}.

3.5.5 Efeitos da liraglutida no controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Como o controle do excesso de peso deve ser uma das prioridades no manejo de pacientes com DM2, por seu mecanismo de ação descrito como hipoglicemiante direto associado à ação na redução do peso corporal, a liraglutida se torna uma das primeiras escolhas no tratamento do paciente com DM2 e obesidade⁶³.

A segurança, tolerabilidade e eficácia da liraglutida foram inicialmente avaliadas para o tratamento do DM2 através do programa LEAD (*Liraglutide Effect and Actions in Diabetes*). Esse programa inclui seis ERC, nos quais a liraglutida foi estudada como monoterapia e complemento de antidiabéticos orais (ADO) usados em diferentes estágios da doença. Reduções na HbA1c em relação ao valor basal variaram de 0,8% a 1,6%, com liraglutida na dose de até 1,8 mg⁶⁴. Reduções rápidas e sustentadas na glicemia plasmática de jejum (de até 43,2 mg/dL) foram observadas desde o início até o final em todos os estudos LEAD. A glicemia pós-prandial também foi eficazmente reduzida com liraglutida, com uma redução média ao longo de três refeições de até 48,6 mg/dL nos seis estudos LEAD. Esses ECR também confirmaram baixo risco de hipoglicemia, compatível com sua ação estimuladora de secreção de insulina de forma dependente da glicose⁶⁵.

O estudo *SCALE Diabetes* incluiu 846 adultos com sobrepeso ou obesidade e DM2 que foram randomizados para receber liraglutida 3,0 mg, liraglutida 1,8 mg ou placebo por 56 semanas. Observou-se uma redução na HbA1c em relação ao valor basal de 1,3%, 1,1% e 0,3% em cada grupo, respectivamente, sendo o percentual de indivíduos que alcançaram HbA1c de 6,5% ou inferior no final do estudo de 56,5%, 45,6% e 15%. A liraglutida 3,0 mg foi significativamente melhor do que a liraglutida 1,8 mg em medidas relacionadas à glicose, incluindo valores de HbA1c, glicemia plasmática de jejum, pró-insulina em jejum, relação de pró-insulina para insulina e alteração da associação de ADO. Porém, os autores alertam cautela na interpretação da comparação entre as duas doses, já que não foram controladas pela multiplicidade⁶⁶.

Uma revisão sistemática publicada em 2016 incluiu 43 estudos realizados na Europa (n = 24), Estados Unidos (n = 5) e Ásia-Pacífico (n = 14), avaliando um total de 7.413 pacientes com DM2 tratados com liraglutida em monoterapia ou em associação a hipoglicemiantes. Os estudos variaram entre 3 e 24 meses (46,5%; n = 20 com ≥ 12 meses) e utilizaram doses entre 0,9 e 1,8 mg. O tratamento levou a uma alteração de HbA1c de -0,6% a -2,26% e houve redução dos valores plasmáticos de glicose, independentemente do valor basal de HbA1c e da duração do acompanhamento. No geral, entre 29,3% e 64,5% e 22% e 41% dos pacientes com DM2 tratados com liraglutida atingiram a meta de HbA1c de 7% e 6,5%, respectivamente. O tratamento com liraglutida levou, ao longo do tempo, a alteração média no peso absoluto de -1,3 a -8,7 kg em relação ao basal. A taxa de ocorrência de hipoglicemia com liraglutida em monoterapia foi ≤ 0,8%, ocorrendo com mais frequência em pacientes em uso de hipoglicemiantes associado (0-15,2%)⁶⁷.

Posteriormente, foi publicado um estudo multicêntrico de 45 clínicas de diabetes na Itália, com 1.723 pacientes que receberam dose de até 1,8 mg e foram acompanhados por até 24 meses. Com liraglutida em monoterapia ou associação de outros hipoglicemiantes, 43,5% destes atingiram uma redução na HbA1c ≥ 1% em 12 meses e 40,9% atingiram a meta de HbA1c ≤ 7% aos 24 meses⁶⁸. Outros estudos em contexto de “mundo real” confirmam resultados em controle glicêmico semelhantes aos observados em condições de ERC⁶⁹.

3.5.6 Efeitos da liraglutida sobre o metabolismo lipídico

Estudos em animais e em humanos sugerem alguns efeitos da liraglutida sobre o metabolismo lipídico, independentes da perda de peso. Em ratos, foram descritos efeitos da liraglutida em vias envolvidas no aumento do efluxo de colesterol⁷⁰ e na expressão de genes envolvidos no catabolismo de lipoproteínas contendo apolipoproteína (apo) B-100, o principal constituinte das partículas de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-c), lipoproteína de densidade intermediária (IDL-c), LDL-C e da lipoproteína (a)⁷¹. Esse mesmo estudo mostrou que o tratamento de pacientes com DM2 com liraglutida 1,2 mg por 6 meses reduziu significativamente a apo B-100 plasmática e triglicerídeos em jejum, além de induzir o catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (VLDL-c e IDL-c) e LDL-c⁷¹.

Taskinen *et al.* mostraram efeitos específicos do uso de liraglutida 1,8 mg no metabolismo pós-prandial dos quilomícrons em um pequeno grupo de indivíduos com DM2. Liraglutida levou à diminuição acentuada da produção

de apo B-48 no intestino, aumentou o tamanho dos quilomícrons pós-prandiais em circulação e reduziu drasticamente a depuração direta de quilomícrons, além de diminuir a secreção hepática de VLDL-TG⁷². Outro estudo também mostrou que a liraglutida reduziu a hiperlipidemia pós-prandial por aumento do catabolismo e redução da produção de apo B-48 em pacientes com DM2⁷³.

Em um centro de estudos finlandês, 22 pacientes com DM2 em uso de metformina e estatina foram alocados aleatoriamente para receber liraglutida 1,8 mg ou placebo por 16 semanas. As concentrações séricas de triglicérides, quilomícrons e grandes partículas de VLDL-c após uma refeição mista rica em gordura foram significativamente mais baixas no final do período no grupo liraglutida, mas não no grupo placebo, apesar da semelhante perda de peso observada nos dois grupos. As concentrações de apo C-III, regulador crítico do metabolismo pós-prandial dos triglicérides, diminuíram acentuadamente em jejum e pós-prandial no grupo da liraglutida, mas não no grupo placebo⁷⁴.

Já a metanálise dos resultados dos ensaios LEAD revelou que houve reduções significativas em relação ao basal em pacientes tratados com liraglutida 1,8 mg no colesterol total (5,0 mg/dL), LDL-c (7,7 mg/dL) e triglicérides (17,7 mg/dL; $p < 0,01$ para todos), embora essas reduções não tenham sido significativas em comparação com placebo ou comparadores ativos⁶¹. Por sua vez, o estudo *SCALE Diabetes* mostrou que liraglutida 3,0 mg, mas não liraglutida 1,8 mg, melhorou significativamente os valores de colesterol total, VLDL-c, HDL-c e triglicérides em comparação com placebo; não foram observados efeitos no LDL-c ou ácidos graxos livres⁶⁶.

3.5.7 Efeitos da liraglutida sobre a pressão arterial e frequência cardíaca

Estudos confirmam o efeito da liraglutida na redução da PA. Esse efeito parece ser explicado não apenas devido à perda de peso associada, mas também devido à combinação de outros mecanismos, como promoção de natriurese⁷⁵ e vasodilatação⁷⁶.

Os análogos de GLP-1 (AGLP-1) em geral estão associados a um aumento discreto da FC. Os dados até o momento indicam que isso não leva ao aumento de risco cardiovascular, embora um aumento pronunciado na FC possa estar associado a resultados clínicos adversos em pacientes com IC avançada⁷⁷.

Uma análise agrupada dos seis ERC LEAD, usando dados de quase 2.800 indivíduos com DM2, mostrou reduções médias da PAS em relação ao valor basal significativamente maiores nos que receberam liraglutida em comparação com placebo após 26 semanas, e que ficaram evidentes após 2 semanas de tratamento. Embora os ensaios não tivessem poder estatístico para avaliar a redução da PA, resultados consistentes reduções na PAS com liraglutida (1,8 mg ou 1,2 mg uma vez ao dia) foram observadas, com reduções de 2,1 a 6,7 mmHg desde o início até o final do período de tratamento em avaliação (26-52 semanas). Reduções pequenas e não significativas na PAD em relação ao valor basal foram observadas com liraglutida na maioria desses ensaios. As reduções da PAS observadas em pacientes tratados com liraglutida correlacionaram-se fracamente com a perda de peso. Liraglutida 1,2 e 1,8 mg foram associadas a aumentos médios significativos no pulso de 3 batimentos por minuto (bpm), em comparação ao aumento de 1 bpm com placebo⁷⁸. Elevação semelhante na FC (3 bpm maior no grupo liraglutida) também foi encontrada no estudo LEADER, que será detalhado mais à frente⁷⁹.

Kumarathurai *et al.* observaram um aumento significativo na FC e redução na variabilidade da FC (VFC) em pacientes com DM2 recém-diagnosticada e DAC estável que receberam com liraglutida 1,8 mg por 12 semanas em comparação ao placebo. Essa redução da VFC não foi mediada pelo aumento da FC observado após terapia com liraglutida, sugerindo uma influência direta no equilíbrio simpátovagal⁸⁰.

Em um ERC, a liraglutida foi associada a redução significativa na PAS em comparação com placebo, quando adicionado a pacientes com DM2 já tratados com múltiplas injeções diárias de insulina. Apesar de terem sido encontradas correlações significativas entre reduções na PAS e reduções no peso corporal e IMC, um em cada três pacientes tratados com liraglutida que apresentaram redução acentuada na PAS não tiveram diminuição acentuada do peso corporal. Uma redução maior da PAS foi prevista em pacientes com valores basais mais elevados de PAD e por valores basais mais baixos de controle glicêmico médio (CGM). Uma explicação para este último achado é que pacientes com valores médios mais elevados de CGM têm maior probabilidade de experimentar melhora glicêmica induzida por liraglutida, o que diminui a glicosúria e, dessa forma, atenuaria a perda de peso. Logo, é possível que

alguns pacientes se beneficiam com o uso de liraglutida do ponto de vista da PA, apesar de não terem melhora de outros fatores de risco metabólicos tradicionais⁸¹.

Zhao *et al.* avaliaram o efeito da liraglutida na PA com base em ERC. Nesse estudo, foram incluídos 18 ERC e observou-se que, em comparação com o placebo, a liraglutida reduziu PAS em 3,18 mmHg, mas sem efeito significativo na PAD. Apenas três ERC avaliaram o efeito da liraglutida em doses de 2,4 e 3 mg. Embora também não existam ERC publicados de liraglutida 3,0 mg especificamente entre pacientes com obesidade e hipertensão, a análise de subgrupo definida pela dose de liraglutida mostrou reduções significativas na PAS com as doses de 2,4 mg/dia (-5,01 mmHg) e de 3,0 mg/d (-3,67 mmHg), respectivamente, e de PAD (-1,46 mmHg) com a dose de 3,0 mg, em comparação com o placebo⁸².

3.5.8 Efeitos da liraglutida sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono

Apesar de ser muito bem estabelecida a associação entre a SAOS com obesidade e DM2⁸³, os efeitos da liraglutida em paciente com SAOS foram diretamente mensurados com polissonografia em poucos estudos.

O ERC clássico *SCALE Sleep Apnea* avaliou os efeitos da liraglutida 3 mg em indivíduos com obesidade e SAOS moderada ou grave que estavam relutantes ou incapazes de usar a terapia com CPAP. Após 32 semanas de tratamento, uma maior e significativa redução na média do IAH foi observada no grupo tratado em comparação com grupo placebo, ambos também abordados com aconselhamento mensal sobre dieta e exercícios (-12,2 ± 1,8 *versus* -6,1 ± 2,0 eventos/h). A melhora nos desfechos da SAOS foi associada a grau de perda de peso ao final do estudo⁸⁴.

Recentemente foi publicado um estudo com indivíduos com DM2 e SAOS moderada ou grave, randomizados para grupo controle ou grupo liraglutida, sendo que ambos os grupos estavam em uso de CPAP e em tratamento medicamentoso para DM2, exceto pelo uso de liraglutida na dose de até 1,8 mg no 1º grupo. Após 3 meses de acompanhamento, IMC, IAH e PAS média no grupo liraglutida foram inferiores aos do grupo controle, enquanto a saturação mínima de oxigênio foi maior no grupo liraglutida⁸⁵.

3.5.9 Efeitos da liraglutida em pacientes com síndrome dos ovários policísticos

O efeito da liraglutida em mulheres com PCOS foi avaliado em uma série de estudos, tanto de forma isolada quanto em associação à metformina, demonstrando perda significativa de peso e redução de testosterona. Já em relação aos parâmetros de resistência à insulina e padrões menstruais, os resultados são heterogêneos. A grande maioria dos estudos utilizou doses de liraglutida entre 1,2 e 1,8 mg. Embora poucos estudos tenham avaliado fertilidade e desfechos gestacionais com AGLP-1, sabe-se que a perda de peso é o fator que afeta de forma mais significativa a melhora desses parâmetros na PCOS⁸⁶. É importante ressaltar que a recomendação de bula é descontinuar a medicação caso a paciente deseje engravidar.

Os efeitos de AGLP-1 em mulheres com PCOS foram avaliados em metanálise que incluiu seis estudos com liraglutida (1,2 a 1,8 mg) e um com exenatida. Houve perda significativa de peso e redução dos níveis de testosterona total, sem diferença na circunferência abdominal, insulinemia de jejum, modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) e SHBG. Apenas um estudo avaliou hirsutismo e ciclos menstruais, com ausência de efeitos significativos após tratamento com liraglutida⁸⁷.

Uma metanálise recente avaliou comparativamente os efeitos da liraglutida (1,2 a 1,8 mg), da metformina e da combinação metformina + liraglutida em mulheres com sobrepeso/obesidade e PCOS. Em comparação com o grupo tratado com metformina isoladamente, o grupo de tratamento combinado metformina + liraglutida apresentou maior perda de peso, redução de circunferência da cintura, glicemia e insulinemia de jejum, embora sem diferença no HOMA-IR. Na comparação entre os tratamentos isolados com metformina ou liraglutida, a liraglutida foi superior apenas na perda de peso. Não houve diferença significativa entre metformina, liraglutida e combinação de metformina + liraglutida na melhora da testosterona total, testosterona livre e SHBG. Embora dois estudos tenham reportado melhora dos ciclos menstruais com a terapia combinada em comparação com a metformina isolada, os indicadores utilizados foram diferentes, impossibilitando a metanálise desses dados⁸⁸.

Os efeitos da liraglutida 1,8 mg sobre a morfologia ovariana e os níveis de hormônios e padrão de sangramento menstrual foram avaliados em um ERC duplo-cego com 72 mulheres com sobrepeso/obesidade e PCOS. Foram observados redução do volume ovariano, aumento da SHBG, redução da testosterona livre e melhora da taxa de sangramento no grupo tratado com liraglutida⁸⁹. Enquanto a maioria dos estudos avaliou doses menores de liraglutida, um ERC duplo-cego avaliou os efeitos da liraglutida 3,0 mg em 82 mulheres com obesidade e PCOS por 32 semanas, resultando em perda de peso significativa, melhora do hiperandrogenismo e restauração do ciclo menstrual⁹⁰.

A taxa de gestação por fertilização *in vitro* foi investigada em um ECR aberto com 28 mulheres com obesidade e PCOS, comparando os efeitos da metformina + liraglutida 1,2 mg com a metformina isolada por 12 semanas. A taxa de gestação por transferência de embriões foi significativamente maior no grupo combinado (85,7%) em comparação com a metformina isolada (28,6%), e a taxa de gestação acumulada no período de 12 meses foi de 69,2% e 35,7%, respectivamente⁹¹.

3.5.10 Efeitos da liraglutida em pacientes com hipogonadismo masculino

Os estudos que avaliaram os efeitos da liraglutida em pacientes com hipogonadismo masculino não permitem conclusões definitivas, porém sugerem uma melhora dos níveis de testosterona e da função sexual, que acompanha a perda de peso e melhora de parâmetros metabólicos. Não se sabe se os efeitos da liraglutida em pacientes com hipogonadismo masculino são mediados exclusivamente pela redução da adiposidade. Em modelos animais, há evidência de efeitos diretos da sinalização central de GLP-1 sobre o eixo gonadal. A injeção intracerebroventricular de GLP-1 induziu um aumento imediato de LH em ratos do sexo masculino⁹².

Um estudo observacional retrospectivo avaliou os efeitos da liraglutida em adição à terapia de reposição com testosterona (TRT), metformina e MEV sobre a função erétil em homens com obesidade, DM2 e hipogonadismo. No primeiro ano, todos os 43 pacientes (45-59 anos) receberam TRT, metformina e MEV. No segundo ano, os que não atingiram o alvo de HbA1c passaram a receber adicionalmente liraglutida 1,2 mg ao dia. O grupo que recebeu liraglutida apresentou perda de peso e melhora adicional da função erétil, em relação ao grupo que não recebeu⁹³.

Um estudo prospectivo randomizado aberto avaliou os efeitos da liraglutida 3 mg ao dia em comparação à testosterona 50 mg (gel transdérmico 1%) em 30 homens com média de idade de 46 anos, obesidade e hipogonadismo funcional durante 16 semanas. A perda de peso foi significativa apenas no grupo que recebeu liraglutida. Houve melhora dos níveis de testosterona total, da libido e da função sexual em ambos os grupos. Os níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) aumentaram no grupo liraglutida e reduziram no grupo testosterona⁹⁴.

Em um estudo prospectivo, 110 homens jovens (18-35 anos) com obesidade e hipogonadismo funcional foram divididos em três grupos de acordo com o seu desejo de fertilidade, para receber gonadotrofinas, liraglutida 3 mg ou testosterona transdérmica 60 mg por 4 meses. O grupo que recebeu liraglutida apresentou ao final perda significativa de peso, maiores níveis de testosterona e gonadotrofinas, além de melhora da função erétil e dos parâmetros convencionais do esperma, em relação aos níveis basais e em comparação com os demais grupos⁹⁵.

3.5.11 Efeitos da liraglutida sobre a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica

A liraglutida demonstrou benefícios em pacientes com MASLD, com redução do conteúdo de gordura no fígado e melhora da esteato-hepatite. Além do efeito da perda de peso em si com redução da lipotoxicidade, outros mecanismos foram propostos, como a modificação das concentrações portais e periféricas de insulina e de glucagon, melhora da função mitocondrial dos hepatócitos e da sensibilidade hepática à insulina⁹⁶.

Quatro ERC, utilizando técnicas baseadas em ressonância magnética, demonstraram redução do conteúdo de gordura no fígado após tratamento com liraglutida 1,8 mg durante 6 meses. As populações avaliadas foram adultos com sobrepeso/obesidade e DM2⁹⁷⁻⁹⁹ e mulheres com sobrepeso e PCOS¹⁰⁰. Outros estudos reportaram resultados semelhantes.

O estudo LEAN, ERC duplo-cego, examinou os efeitos da liraglutida na esteato-hepatite e fibrose. Armstrong *et al.* randomizaram 52 pacientes com sobrepeso e esteato-hepatite comprovada por biópsia para receberem liraglutida 1,8 mg ou placebo por 48 semanas. O desfecho primário de resolução da esteato-hepatite ocorreu em 39% dos pacientes com liraglutida *versus* 9% no grupo placebo ($P = 0,019$), e a progressão da fibrose ocorreu em 9% dos pacientes que receberam liraglutida *versus* 36% no grupo placebo¹⁰¹.

3.5.12 Efeitos da liraglutida sobre a qualidade de vida

O tratamento com liraglutida resultou em melhora de parâmetros relacionados à qualidade de vida em comparação com o placebo, em ERC. O benefício parece estar associado à perda de peso, já que o benefício foi maior nas categorias com maior perda de peso, independente do braço de tratamento.

Um dos desfechos secundários do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* foi a qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada por meio do SF-36, IWQOL-Lite e *Treatment Related Impact Measure-Weight* após 56 semanas de tratamento com liraglutida 3,0 mg. O grupo tratado com liraglutida apresentou pontuações mais altas no SF-36 para saúde física e mental geral, pontuação total mais alta no IWQOL-Lite e escores de domínios individuais mais favoráveis em ambos os instrumentos, em comparação com o placebo. No *Treatment Related Impact Measure-Weight*, a pontuação total também foi maior no grupo liraglutida, apesar de uma pontuação mais baixa para a experiência de efeitos colaterais¹⁰². Os maiores benefícios foram observados nos aspectos físicos do IWQOL-Lite e na autoestima¹⁰³. A qualidade de vida também foi avaliada na continuação do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* por 160 semanas, indicando que a melhora demonstrada após 1 ano de tratamento com liraglutida 3,0 mg em geral se manteve após 3 anos.¹⁰⁴

3.5.13 Efeitos da liraglutida sobre as doenças osteoarticulares

Apesar de estudos pré-clínicos terem sugerido ações positivas dos AR-GLP-1 na osteoartrose¹⁰⁵, incluindo efeitos diretos sobre diferentes tipos celulares presentes nas articulações¹⁰⁶, um ERC não demonstrou benefícios significativos da liraglutida 3,0 mg na dor associada à osteoartrose de joelho, embora nesse estudo a diferença de peso entre os grupos tenha sido relativamente pequena¹⁰⁷. Gudsbergensen *et al.* randomizaram 156 pacientes com sobrepeso/obesidade e osteoartrose de joelho, que perderam mais de 5% do peso com intervenção dietética por 8 semanas, para receberem liraglutida 3,0 mg ou placebo por 52 semanas. Ao final do estudo, a diferença de peso entre os grupos foi de 3,9 kg, e não houve diferença significativa em relação à dor nos joelhos, medida por uma subescala da *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS). No entanto, é necessário destacar que a perda média de peso com a intervenção dietética pré-randomização foi de 12,5 kg e houve melhora significativa dos sintomas nesse período. Consequentemente, no momento da randomização, os pacientes apresentavam dor leve a moderada, o que pode ter limitado o potencial da intervenção farmacológica em promover uma melhora adicional¹⁰⁷.

3.5.14 Efeitos da liraglutida em pacientes com doença renal crônica

A doença renal é uma das complicações mais importantes do DM2, sendo a causa mais comum de DRC e doença renal em estágio terminal. Uma recente revisão analisou medicamentos que possuem evidências estabelecidas no tratamento da doença renal diabética (DRD). Entre eles estão os agentes terapêuticos à base de incretinas, como a liraglutida, que provocaram ações vasotrópicas, sugerindo um potencial para reduzir o risco da DRD¹⁰⁸.

No estudo LEADER (*Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*), a liraglutida demonstrou benefícios cardiovasculares e renais, particularmente em participantes com DRC. Os resultados sugerem que as reduções da HbA1c e da PAS podem mediar moderadamente os benefícios renais da liraglutida. Potenciais benefícios podem ser impulsionados por outros mediadores ou mecanismos diretos¹⁰⁹. Uma análise *post-hoc* avaliou a segurança do tratamento em pacientes com DRC. Foram randomizados 9.340 pacientes com DM2 para receber liraglutida

ou placebo, ambos em adição ao tratamento padrão. Destes, 2.158 pacientes apresentavam DRC *versus* 7.182 sem DRC (definido como taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 60 *versus* ≥ 60 mL/min, respectivamente); 966 pacientes apresentavam macroalbuminúria e 2.456 microalbuminúria (relação albumina-creatinina na urina > 300 mg/g e ≥ 30 a ≤ 300 mg/g, respectivamente). No início do estudo, a TFGe média em pacientes com DRC foi de 46 ± 11 mL/min *versus* 91 ± 22 mL/min naqueles sem DRC. O risco de hipoglicemia grave foi significativamente reduzido com liraglutida *versus* placebo em pacientes com DRC ou com micro ou macroalbuminúria (HR 0,63 e 0,57, respectivamente). O estudo concluiu que o uso de liraglutida em pacientes de DRC foi seguro, sem diferença entre pacientes com e sem DRC¹⁰. Não é preciso nenhum ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado.

A experiência é limitada em pacientes com insuficiência renal grave. Um estudo avaliou a segurança e eficácia da liraglutida em pacientes com DM2 e doença renal em estágio terminal dependente de diálise (DRT). Vinte e quatro pacientes com DM2 e DRT e 23 indivíduos controle com DM2 e função renal normal foram alocados aleatoriamente para 12 semanas de liraglutida (titulado para uma dose máxima de 1,8 mg) ou placebo como complemento ao tratamento antidiabético contínuo. O controle glicêmico melhorou em ambos os grupos tratados com liraglutida, e a dose de insulina basal foi reduzida em paralelo. O peso corporal diminuiu em ambos os grupos tratados com liraglutida. A concentração plasmática de liraglutida aumentou 49% no grupo com DRT em comparação com o grupo controle. Náuseas e vômitos ocorreram com mais frequência entre pacientes tratados com liraglutida com DRT em comparação com indivíduos controle. O estudo concluiu que doses de tratamento reduzidas e período de titulação prolongado podem ser aconselháveis¹¹. Entretanto, até o momento, seu uso não é recomendado nessa população.

3.5.15 Efeitos da liraglutida nos desfechos cardiovasculares

Estudos em modelos animais mostraram efeitos da liraglutida, independentes do controle glicêmico ou perda de peso, em redução de estresse oxidativo e de inflamação e prevenção de apoptose de células endoteliais, os quais podem colaborar em sua ação de proteção cardiovascular^{12,13}. Efeitos benéficos em redução de marcadores inflamatórios e neutralização de estresse oxidativo e disfunção endotelial em indivíduos tratados com liraglutida também foram descritos¹².

Os desfechos cardiovasculares da liraglutida foram investigados no estudo LEADER, no qual 9.340 indivíduos com DM2 e alto risco cardiovascular foram randomizados e acompanhados por uma mediana de 3,8 anos. O grupo tratado com liraglutida na dose de até 1,8 mg teve uma redução de 13% de desfechos primários (morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVC não fatal) comparado ao placebo. A mortalidade por causas cardiovasculares foi menor no grupo que recebeu liraglutida (4,7% *versus* 6,0%). Infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e hospitalizações por IC foram menos frequentes no grupo da liraglutida, mas sem diferença significativa em relação ao placebo⁷⁹.

Foi realizada uma análise *post-hoc* do estudo LEADER a fim de avaliar o efeito do tratamento da liraglutida *versus* placebo nos desfechos cardiovasculares por nível de LDL-c < 50 mg/dL, 50 a 70 mg/dL e > 70 mg/dL e uso de estatinas no início do estudo. Os resultados sugerem que os benefícios da liraglutida na mortalidade e nos desfechos cardiovasculares parecem consistente em pacientes com DM2 com alto risco cardiovascular, independentemente de nível de LDL-c, e persistem mesmo no cenário de níveis muito baixos LDL-c basal e uso concomitante de estatinas. Esses dados sugerem que os potenciais efeitos antiateroscleróticos da medicação são complementares à redução lipídica¹³.

Não há ERC sobre o benefício cardiovascular em pacientes com obesidade sem DM2 com a dose de 3 mg. Mas foi realizada uma análise *post-hoc* usando dados agrupados de 5.908 participantes dos 5 ERC do programa SCALE (liraglutida *versus* placebo ou orlistate). Por esse trabalho, liraglutida 3,0 mg não foi associada a aumento do risco cardiovascular. Como foram encontrados amplos intervalos de confiança, além de terem sido incluídos dois estudos retrospectivos nas análises, não se pode falar em proteção cardiovascular com a medicação, apenas em não inferioridade em relação ao placebo quanto ao desfecho¹⁴.

4. Semaglutida

4.1 Mecanismo de ação

A semaglutida é uma análogo de GLP-1 de ação prolongada que imita os efeitos do GLP-1 nativo. Assim como os demais agonistas do GLP-1, a semaglutida atua em diferentes locais e tem múltiplas ações, entre elas a promoção de perda de peso por meio da redução da ingestão calórica, com aumento da saciedade e da diminuição da fome¹¹⁵. Em modelos animais, foi evidenciado que os agonistas do GLP-1 atuam tanto sobre o hipotálamo, estimulando as vias anorexígenas, quanto sobre o sistema mesolímbico que atua no sistema de recompensa¹¹⁶.

Em um estudo avaliando 72 adultos com sobrepeso e/ou obesidade, comparando semaglutida 2,4 mg com placebo, a ingestão de energia *ad libitum* foi 35% menor com semaglutida *versus* placebo (1.736 *versus* 2.676 kJ; diferença estimada de tratamento -940 kJ). A semaglutida reduziu a fome e o consumo potencial de alimentos, além de aumentar a plenitude e a saciedade quando comparada com o placebo. O escore CoEQ indicou melhor controle alimentar e um desejo menor por comida com semaglutida *versus* placebo ($p < 0,05$). Tais ações resultaram em uma redução 9,9% no peso corporal com a semaglutida e 0,4% com placebo¹¹⁷.

A biodisponibilidade da semaglutida é de 89% quando injetada por via subcutânea. As concentrações máximas ocorrem 3 dias após a injeção, e o estado de equilíbrio é alcançado na semana 5 quando injetado uma vez por semana. Exposição semelhante foi alcançada em três locais de administração subcutânea: abdômen, coxa e braço. A semaglutida liga-se em mais de 99% à albumina plasmática, o que fornece proteção contra degradação e depuração renal. Ela é modificada por meio da substituição da alanina na posição 8 para proteger da degradação natural pela dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4). A meia-vida de eliminação da semaglutida é de aproximadamente 1 semana; logo, estará presente por cerca de 5 a 7 semanas após a última dose. A semaglutida é eliminada pela urina e pelas fezes. Não são necessários ajustes posológicos com base na função hepática ou renal^{115,118}.

4.2 Posologia/modo de usar

A perda de peso com a semaglutida é dose-dependente, ou seja, quanto maior a dose, maior a perda de peso. A recomendação da bula é que a dose inicial seja de 0,25 mg uma vez por semana, injetada por via subcutânea, independentemente do horário das refeições. A cada 4 semanas deverá ser feito o escalonamento da dose, com aumentos para 0,5 mg, 1,0 mg, 1,7 mg e 2,4 mg, dose máxima efetiva para a perda de peso. Nos pacientes que não toleram essa forma de progressão, a sugestão é considerar um “atraso” de 4 semanas no escalonamento da dose, ou seja, manter a dose máxima tolerada por mais 4 semanas antes de tentar um novo aumento. A intenção é sempre utilizar a dose máxima tolerada, embora, obviamente, na prática clínica existam pacientes “hiper-respondedores”, que apresentam grandes perdas de peso com doses menores¹¹⁸.

4.3 Tolerabilidade/efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns com a semaglutida ocorrem no trato gastrointestinal, como com os demais agonistas do GLP-1. Nos STEP 1, náuseas, diarreia, vômitos e constipação ocorreram em 74,2% dos participantes do grupo semaglutida e em 47,9% dos pacientes do grupo placebo. Em regra, os eventos foram de gravidade leve a moderada, transitórios e resolvidos permanentemente após a descontinuação do regime. Distúrbios ligados à vesícula biliar (sobretudo colelitíase) foram relatados em 2,6% e 1,2% dos participantes nos grupos semaglutida e placebo, respectivamente. Três participantes do grupo semaglutida tiveram pancreatite aguda leve (dois tinham cálculos biliares); todos evoluíram com recuperação plena. Eventos adversos graves foram relatados em 9,8% dos pacientes do grupo semaglutida e 6,4% dos do grupo placebo, sendo principalmente eventos gastrointestinais intensos e hepatobiliares. Uma morte foi relatada em cada grupo, sem nenhuma delas estar relacionada ao recebimento de semaglutida ou placebo, segundo o parecer do comitê independente de julgamento de evento externo. Não houve

diferença entre os grupos na incidência de neoplasias benignas e malignas, eventos cardiovasculares, insuficiência renal aguda ou hipoglicemias¹¹⁹.

Nos outros estudos STEP, o padrão de efeitos colaterais foi similar. Em uma metanálise com quatro estudos, incluindo três estudos da série STEP e com um número total de 3.613 pacientes, Tan e colaboradores encontraram que o risco de desenvolver eventos adversos gastrointestinais foi 1,59 vez maior com a semaglutida (RR 1,59, IC = 1,34; 1,88). O risco de descontinuação por eventos adversos foi duas vezes mais provável no grupo da semaglutida (RR 2,19), e o risco de eventos adversos graves, especialmente doenças nas vias biliares (colelitíase e colecistite) e pancreatite aguda, foi 1,6 vez mais provável para o grupo que usou a semaglutida¹²⁰.

Em uma análise realizada em um grande banco de dados nos Estados Unidos – PharMetrics Plus – com cerca de 16 milhões de pacientes, comparando usuários dos agonistas de GLP-1 liraglutida e semaglutida com a associação naltrexona-bupropiona, Sodhi e colaboradores evidenciaram que o uso de agonistas do GLP-1 foi associado ao aumento do risco de pancreatite (HR = 9,09), obstrução intestinal (HR = 4,22) e gastroparesia (HR = 3,67), mas não de doença biliar (HR = 1,50, não significativo), diferente do observado nos estudos STEP. Nesse estudo, dois aspectos merecem ser ressaltados: primeiro, que o intervalo de confiança foi muito amplo, sugerindo que a amostra não foi adequada; segundo, que o uso indiscriminado de agonistas de GLP-1 pode ter, entre outras consequências, um aumento no risco de efeitos colaterais¹²¹.

4.4 Contraindicações absolutas

O uso de semaglutida é contraindicado durante a gravidez ou em casos de hipersensibilidade à semaglutida ou qualquer excipiente¹²².

4.5 Eficácia

4.5.1 Efeitos da semaglutida no peso corporal

A eficácia da semaglutida para perda de peso foi demonstrada inicialmente em um estudo fase II, onde pacientes com sobrepeso e/ou obesidade, sem DM2, foram divididos em sete grupos, cinco utilizando semaglutida subcutânea diariamente, em diferentes doses (0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg e 0,4mg), um grupo utilizando liraglutida 3 mg e um grupo utilizando placebo. Ao final do estudo, a perda de peso média nos pacientes utilizando semaglutida foi de -6,0% (0,05 mg), -8,6% (0,1 mg), -11,6% (0,2 mg), -11,2% (0,3 mg) e -13,8% (0,4 mg), claramente superior ao placebo (2,3%). A partir da dose de 0,2 mg por dia, equivalente a 1,4 mg por semana, a perda de peso com a semaglutida foi superior à da liraglutida (7,8%)¹²³.

A série de estudos clínicos fase III pivotais para avaliação da semaglutida 2,4 mg semanal, por via subcutânea, para perda de peso foi chamada STEP TRIALS – *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*. Foram utilizados os dados provenientes desses estudos para discutir a eficácia na perda de peso, o perfil de segurança, a tolerabilidade e os efeitos sobre os parâmetros cardiometabólicos da semaglutida.

No STEP 1 foram avaliados 1.961 pacientes com sobrepeso e/ou obesidade sem DM2, seguidos por 68 semanas. Todos os participantes receberam uma dieta hipocalórica, com déficit de 500 kcal/dia e orientação para praticarem 150 minutos de atividade física por semana. Ao final do estudo, os participantes do grupo semaglutida 2,4 mg que estavam utilizando o tratamento perderam, em média, 16,9% do peso, enquanto aqueles do grupo placebo perderam 2,4%. O nadir foi alcançado na semana 60¹¹⁹.

No estudo STEP 2, foram avaliados 1.210 pacientes com DM2, com IMC > 27 kg/m² e HbA1c entre 7,0% e 10%. Os pacientes foram divididos em três grupos: semaglutida 2,4 mg, semaglutida 1,0 mg e placebo. Ao final de 68 semanas, a dose de 2,4 mg resultou em maior perda de peso que a dose de 1,0 mg. Os pacientes em uso de semaglutida 2,4 mg perderam, em média, 9,6% do peso corporal, em comparação a 7,0% nos pacientes com semaglutida 1,0 mg e 3,4% no grupo placebo¹²⁴. Ao comparar os resultados dos estudos STEP 1 e STEP 2, foi observado que, assim como em estudos realizados com outros fármacos, os participantes com DM2 perderam menos peso do que aqueles sem DM2.

O STEP 3 avaliou 611 pacientes e teve um desenho virtualmente igual ao do STEP 1, diferindo apenas quanto ao grau das modificações no estilo de vida, que foram mais intensivas. Ao final do período de 68 semanas, o grupo intervenção perdeu em média 16% do peso corporal, enquanto o grupo placebo perdeu 5,7%¹²⁵.

O STEP 4 foi feito com o propósito de avaliar o efeito da continuação em comparação com a interrupção do tratamento com semaglutida, em pessoas com sobrepeso ou obesidade. Um total de 902 pacientes recebeu semaglutida em doses progressivas, até 2,4 mg/semana, com perda de peso média de 10%. Na 20ª semana, metade do grupo foi randomizada para manter a semaglutida e a outra metade passou a utilizar placebo. Ao final do estudo, na semana 68, o grupo semaglutida evoluiu com perda de peso adicional de cerca de 7,9%, com 17,4% de média de perda de peso, enquanto o grupo que interrompeu o tratamento teve um reganho médio de 6,9% do peso, com perda de peso média de 5,0%. Os resultados desse estudo ressaltaram a importância da manutenção do tratamento farmacológico nos pacientes com obesidade¹²⁶.

O STEP 5 foi feito para avaliar o efeito em longo prazo da semaglutida subcutânea 2,4 mg uma vez por semana em comparação com placebo, como complemento à intervenção comportamental, no peso corporal e fatores de risco cardiometabólicos, em adultos com sobrepeso e/ou obesidade. Após 104 semanas de seguimento, a diminuição média no peso corporal foi de 15,2% no grupo semaglutida e 2,6% no grupo placebo, demonstrando a eficácia do tratamento em longo prazo¹²⁷.

Uma forma muito utilizada de avaliar a perda de peso é a avaliação por categorias de perda de peso, ou seja, classificar a perda de peso em diferentes categorias, em geral baseadas no percentual de peso perdido. A Tabela 1 evidencia a perda de peso categórica observada nos estudos da série STEP.

Tabela 1. Perda de peso categórica com a semaglutida 2,4 mg semanal na série de estudos STEP, de acordo com o percentual de peso perdido

Estudo/duração	População	Perda > 5%	Perda > 10%	Perda > 15%	Perda > 20%
STEP 1 (68 semanas)	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem DM2	86,4%	69,1%	50,5%	34,8%
STEP 2 (68 semanas)	Indivíduos com DM2, com IMC > 27 kg/m ² e HbA1c entre 7,0% e 10%	73,2%	49,9%	28,2%	14,2%
STEP 3 (68 semanas)	Idem ao STEP1, com modificações mais intensas do estilo de vida	86,6%	75,3%	55,8%	35,7%
STEP 4 (68 semanas)	Idem ao STEP1, mas avaliou os efeitos da interrupção <i>versus</i> continuação da medicação (manutenção do peso)	88,7%	79,0%	63,7%	39,6%
STEP 5 (104 semanas)	Idem ao STEP 1, mas estudo com duração mais longa	77,1%	61,8%	52,1%	36,1%

Elaborada pelos autores.

4.5.2 Efeitos da semaglutida sobre a manutenção do peso perdido

Ver descrição do estudo STEP 4 anteriormente.

4.5.3 Efeitos da semaglutida sobre a composição corporal

A modificação da composição corporal é um parâmetro cada vez mais valorizado nos estudos com as drogas anti-obesidade. A perda de peso com qualidade, ou seja, a perda de peso às custas de massa gorda com preservação ou perda mínima de massa magra, é o alvo terapêutico. Os efeitos da semaglutida sobre a composição corporal foram pesquisados no estudo STEP 1, onde um subgrupo de 140 participantes foi submetido a análise de composição corporal por DXA. Embora tenha sido observada diminuição na massa magra em termos absolutos (-5,26 para o grupo semaglutida *versus* 1,83 kg para o grupo placebo; diferença de -3,43 kg), houve redução predominante de massa gorda (-8,36 para o grupo semaglutida *versus* -1,37 kg para o grupo placebo; diferença de -6,99), o que resultou em diminuição no percentual de gordura corporal dos pacientes ao final do estudo¹¹⁹.

4.5.4 Efeitos da semaglutida em pacientes com pré-diabetes/intolerância à glicose

Em uma análise *post-hoc* dos estudos STEP 1,3 e 4, com aproximadamente 3.375 pacientes com sobrepeso e/ou obesidade e pré-diabetes, o grupo intervenção (semaglutida 2,4 mg) apresentou melhora em todos os parâmetros glicêmicos após 68 semanas de tratamento, com diminuição entre 84% e 89% no risco de progressão de pré-diabetes para DM2, evidenciando o potencial terapêutico da droga¹²⁸.

O STEP 10 avaliou os efeitos da semaglutida 2,4 mg na reversão para normoglicemia de pacientes com obesidade e pré-diabetes. Um total de 207 pacientes foram randomizados: 138 para o grupo semaglutida e 69 para o grupo placebo. Após um período de 52 semanas, 81,1% dos tratados com semaglutida apresentaram normalização da glicemia, em comparação com 14,1% dos pacientes do grupo placebo (OR 19,8; $p < 0,0001$). Em relação à HbA1c, o valor médio no *baseline* era de 5,9%. A diferença na HbA1c na semana 52 foi de -0,5% para o grupo semaglutida¹²⁹.

4.5.5 Efeitos da semaglutida em paciente com diabetes mellitus tipo 2

A eficácia da semaglutida para o controle glicêmico foi bem demonstrada na série de estudos SUSTAIN, com a semaglutida injetável por via subcutânea, na dose de 1,0 mg/semana, e por via oral, na série de estudos PIONNER, na dose de até 14 mg/dia¹³⁰. Esses dois programas de desenvolvimento incluíram apenas pacientes com DM2 e não serão discutidos neste documento.

No estudo STEP 2, a dose de 2,4 mg foi testada em pacientes com sobrepeso e DM2. Ao final das 68 semanas de seguimento, a queda na HbA1c foi de 1,6%, resultado sem diferença estatística em relação à dose de 1,0 mg, cuja redução foi de 1,5%¹²⁴. Em uma metanálise que avaliou as modificações nos parâmetros cardiometabólicos, o uso de semaglutida em pacientes com sobrepeso e/ou obesidade sem DM2 resultou em uma redução de 7,5% na glicemia em jejum.

4.5.6 Efeitos da semaglutida no perfil lipídico

Em uma metanálise que avaliou as modificações nos parâmetros cardiometabólicos, semaglutida em pacientes com sobrepeso e/ou obesidade sem DM2 resultou em diminuição de 6% nos níveis séricos de LDL-c, 18% de triglicérides e 8% do colesterol não HDL, sem modificações significativas no colesterol HDL-c¹³¹.

4.5.7 Efeitos da semaglutida sobre a pressão arterial e frequência cardíaca

Em uma metanálise com 4.744 pacientes, semaglutida em pacientes com obesidade sem DM2 resultou em diminuição média de 4,83 mmHg na PAS e 2,45 mmHg na PAD. Todos os análogos do GLP-1 aumentam a FC, e isso não é diferente para a semaglutida. Em média, existe um aumento da FC de 2 a 5 bpm com o uso da semaglutida. No entanto, esse aumento parece ser decorrente de um estímulo direto ao nó sinusal, e não a taquicardia reflexa por estímulo ao sistema nervoso autônomo, não estando associado ao aumento no risco de eventos cardíacos adversos¹³².

4.5.8 Efeitos da semaglutida sobre a síndrome dos ovários policísticos

Jensterle e colaboradores estudaram 25 mulheres com obesidade e PCOS ($33,7 \pm 5,3$ anos, IMC de $36,1 \pm 3,9$ kg/m²) randomizadas para receber semaglutida 1,0 mg ou placebo durante 16 semanas. Foi quantificado o volume da língua e seu tecido adiposo e proporção de gordura por ressonância magnética. O tecido adiposo da língua e a proporção de gordura foram significativamente reduzidos após semaglutida *versus* placebo ($-1,94 \pm 5,51$ *versus* $+3,12 \pm 4,87$ cm³ e $0,02 \pm 0,07$ *versus* $0,04 \pm 0,06$, respectivamente). A análise de correlação revelou que essas reduções estavam associadas às do peso corporal, IMC e circunferência da cintura¹³³. Esse foi o primeiro estudo que confirma o efeito benéfico da semaglutida em mulheres com obesidade e PCOS.

Recentemente, foram publicadas recomendações sobre PCOS feitas por uma força-tarefa global (*Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*). Na ausência de evidências adequadas, uma recomendação de consenso foi feita pelo grupo de desenvolvimento, também informado por evidências da população em geral. A recomendação 4.5.1 diz que “medicamentos antiobesidade, incluindo liraglutida, semaglutida e orlistate podem ser considerados, além da intervenção no estilo de vida ativo, para o controle do peso elevado em adultas com PCOS, de acordo com a norma geral orientações populacionais”¹³⁴.

4.5.9 Efeitos da semaglutida sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono

Não existem estudos específicos sobre semaglutida e SAOS até o momento.

4.5.10 Efeitos da semaglutida em pacientes com hipogonadismo masculino

Não existem estudos específicos sobre semaglutida e hipogonadismo masculino até o momento.

4.5.11 Efeitos da semaglutida sobre a doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica

Um ERC de fase 2 incluiu 320 pacientes com NASH confirmada por biópsia e fibrose hepática, randomizados para receber semaglutida subcutânea em doses diárias de 0,1, 0,2 ou 0,4 mg ou placebo durante 72 semanas. O *endpoint* primário de resolução da NASH sem piora da fibrose foi atingido em 40%, 36% e 59% dos grupos que receberam 0,1, 0,2 e 0,4 mg de semaglutida, respectivamente, e 17% do grupo placebo ($p < 0,001$). No entanto, não houve diferença entre os grupos quanto à melhora no estágio de fibrose. Em conclusão, em pacientes com NASH e fibrose, o tratamento com semaglutida resultou em resolução da NASH em um número significativamente maior de pacientes do que com o placebo, sem diferença em relação à melhora do estágio de fibrose¹³⁵.

Em outro estudo de fase 2, duplo-cego, controlado por placebo, 71 pacientes com cirrose relacionada a NASH confirmada por biópsia e $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ foram randomizados. Desse total, 49 (69%) pacientes eram do sexo feminino. Os pacientes tinham idade média de 59,5 anos e IMC médio de $34,9 \text{ kg/m}^2$; 53 (75%) pacientes tinham DM2. Do total, 47 pacientes foram randomizados para o grupo semaglutida e 24 para o grupo placebo. Após 48 semanas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na proporção de pacientes com melhora na fibrose hepática de um estágio ou mais sem piora da MASLD (cinco [11%] dos 47 pacientes no grupo semaglutida *versus* sete [29%] de 24 no grupo placebo; $HR = 0,28$; $p = 0,087$). Também não houve diferença significativa entre os grupos na proporção de pacientes que atingiram resolução de NASH ($p = 0,29$). Proporções semelhantes de pacientes em cada grupo relataram eventos adversos (42 [89%] pacientes no grupo semaglutida *versus* 19 [79%] no grupo placebo) e eventos adversos graves (6 [13%] *versus* 2 [8%]). A maioria dos eventos adversos foram náusea (21 [45%] *versus* 4 [17%]), diarreia (9 [19%] *versus* 2 [8%]) e vômitos (8 [17%] *versus* nenhum). As funções hepática e renal permaneceram estáveis. Não houve eventos de descompensação hepática ou óbitos. Em conclusão, em pacientes com NASH e cirrose compensada, a semaglutida não melhorou significativamente a fibrose ou a resolução da NASH *versus* placebo¹³⁶. Um estudo de fase 3 utilizando semaglutida em pessoas com NAFLD/NASH já foi iniciado e tem seu término previsto para 2028.

4.5.12 Efeitos da semaglutida sobre a qualidade de vida

A qualidade de vida dos pacientes incluídos nos estudos clínicos pode ser avaliada por meio de escores de qualidade de vida. Nos estudos com a semaglutida foram usados os questionários SF-36 e IWQOL-Lite-CT. Nos estudos

STEP houve melhora significativa na qualidade de vida nos pacientes que usaram a semaglutida em relação ao placebo, com uma chance duas vezes maior de obter uma pontuação compatível¹²³⁻¹²⁷.

4.5.13 Efeitos da semaglutida sobre as doenças osteoarticulares

O estudo STEP 9 foi um ECR que incluiu indivíduos com obesidade e diagnóstico clínico de osteoartrite de joelho, incluindo achados radiológicos e dor (score ≥ 40 na subescala de dor WOMAC [*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*]). Os indivíduos foram randomizados para semaglutida 2,4 mg (n = 271) ou placebo (n = 136) e acompanhados por 68 semanas. Além da perda de peso, pacientes randomizados para semaglutida tiveram uma redução mais significativa na escala de dor (-41,7 pontos) em comparação ao placebo (-25,5 pontos; diferença -14,1 pontos; $p < 0,001$), além de uma melhora também na subescala que avaliou a função física e redução do uso de analgésicos¹³⁷.

4.5.14 Efeitos da semaglutida em pacientes com doença renal crônica

Em um estudo de mundo real com 122 pacientes com obesidade e DM2, o uso de semaglutida resultou em perda de peso, redução da glicemia e diminuição de 50% na albuminúria, sem repercussões sobre a TFG. A taxa de abandono do tratamento por efeitos colaterais foi de 5,9%, semelhante ao observado em estudos realizados com pacientes sem DRC¹³⁸. Em uma análise *post-hoc* dos estudos STEP 1, 3 e 4, o uso da semaglutida também diminuiu a albuminúria em pacientes com sobrepeso e obesidade sem diabetes, sem efeitos sobre a TFG¹³⁹.

Uma análise pré-especificada do estudo SELECT (descrito no item 4.5.15, “Efeitos da semaglutida na proteção de risco cardiovascular”) avaliou os efeitos da semaglutida sobre desfechos renais. Os desfechos avaliados incluíram morte de causa renal, início de terapia com diálise ou transplante renal, desenvolvimento de TFGe < 15 mL/min/1,73 m², redução persistente de mais de 50% da TFGe em comparação ao *baseline* e aparecimento de macroalbuminúria persistente. Os pacientes randomizados para semaglutida tiveram redução de 22% nesse desfecho composto (HR = 0,78; $p = 0,02$), com resultados determinados principalmente pela redução na perda de 50% da TFGe e no aparecimento da macroalbuminúria. O tratamento com a semaglutida também levou a menor redução absoluta da TFGe em comparação ao placebo (-0,86 mL/min/1,73 m² *versus* -1,61 mL/min/1,73 m²) após 104 semanas e a um efeito sobre a redução da albuminúria¹⁴⁰.

Finalmente, foram publicados os resultados do estudo FLOW, que avaliou os efeitos da semaglutida 1,0 mg em pacientes com DM2 e DRC. Os desfechos foram semelhantes aos descritos anteriormente com o estudo SELECT, com a inclusão de morte cardiovascular também como desfecho primário. O estudo foi interrompido prematuramente por eficácia, com o grupo semaglutida 1,0 mg demonstrando redução de 24% no desfecho primário¹⁴¹.

4.5.15 Efeitos da semaglutida na proteção de risco cardiovascular

A segurança cardiovascular da semaglutida foi investigada em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular pelo estudo SUSTAIN-6, com 3.297 pacientes randomizados para semaglutida subcutânea 0,5 ou 1,0 mg/semana ou placebo, durante 104 semanas. O desfecho composto primário de morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVC não fatal ocorreu em 108 de 1.648 pacientes (6,6%) no grupo semaglutida e em 146 de 1.649 pacientes (8,9%) no grupo placebo (razão de chances 0,74; IC 95%, 0,58 a 0,95; $p < 0,001$ para não inferioridade)¹⁴².

Em 2023, foram publicados os resultados do estudo SELECT, o primeiro estudo que demonstrou benefício cardiovascular de uma medicação em pessoas com obesidade sem diabetes. Em um ECR duplo-cego multicêntrico, desenhado para avaliar superioridade, mais de 17 mil pacientes com IMC ≥ 27 kg/m² e DCV foram randomizados para receber 2,4 mg de semaglutida subcutânea por semana ou placebo. O tempo médio de seguimento foi de 39,8 meses, e um evento primário (morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVC não fatal) ocorreu em 569 dos 8.803 pacientes (6,5%) no grupo semaglutida e em 701 dos 8.801 pacientes (8,0%) no grupo placebo (razão de chances 0,80;

IC 95%, 0,72 a 0,90; $p < 0,001$). A conclusão foi que a semaglutida 2,4 mg foi superior ao placebo, levando a redução de 20% na incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com sobrepeso/obesidade e DCV estabelecida¹⁴³.

Outro estudo emblemático foi o STEP HFPeF, primeiro a avaliar os efeitos de um análogo de GLP-1 em pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFeP). O ECR avaliou o impacto do tratamento por 52 semanas com semaglutida 2,4 mg em 529 pacientes com ICFeP e obesidade. Os desfechos primários foram melhora dos sintomas (avaliados pelo *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score* – KCCQ-CSS) e redução do peso corporal. Desfechos secundários incluíram mudança na distância de caminhada (6 minutos), redução da proteína C reativa (PCR) ultrasensível etc. Pacientes randomizados para semaglutida tiveram redução significativa do KCCQ-CSS em relação ao placebo (-16,6 pontos *versus* -8,7 pontos), perda significativa do peso corporal (-13,3% *versus* -2,6%) e redução nos desfechos secundários (incluindo queda na PCR ultrasensível). Em pacientes com obesidade e ICFeP, o tratamento com semaglutida levou a melhora dos sintomas e das limitações físicas, além de melhora na capacidade de exercício¹⁴⁴.

5. Naltrexona e bupropiona

5.1 Mecanismo de ação

A bupropiona é um inibidor de recaptação de dopamina e noradrenalina indicado para tratamento da depressão e cessação do tabagismo. A bupropiona tem um efeito anorexígeno, relacionado à estimulação dos neurônios da pró-opiomelanocortina (POMC) no núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo. Esses neurônios liberam o hormônio estimulador de melanócitos-alfa (α -MSH), que atua nos receptores de melanocortina tipo 4 (MC4R), diminuindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto energético. Apesar da demonstração desse efeito em modelos animais, os estudos clínicos demonstraram um efeito modesto de redução de peso da bupropiona em monoterapia, por isso não atendeu aos critérios para aprovação como monoterapia para obesidade¹⁴⁵.

A naltrexona é um antagonista do receptor opioide usado principalmente no tratamento da dependência de álcool e opioides. É metabolizado pela enzima hepática diidrodiol desidrogenase em seu metabólito ativo 6β -naltrexol. Tanto a naltrexona quanto o 6β -naltrexol são antagonistas competitivos nos receptores opioides μ e κ no sistema nervoso central (SNC). No neurônio POMC, a liberação de β -endorfina exerce um *feedback* negativo ligando-se aos receptores opioides μ no próprio neurônio POMC, diminuindo a atividade de liberação de α -MSH. Embora estudos com a naloxona (outro antagonista opioide) tenham mostrado redução na ingestão alimentar em ratos, os estudos com naltrexona foram decepcionantes porque a monoterapia levou a perda de peso mínima ou nula¹⁴⁵.

A ideia de associar um antagonista de receptores opioides, com o objetivo de bloquear o *feedback* autoinibitório nos neurônios POMC do ARC, surge como boa forma de potencializar o efeito anorexígeno da bupropiona. Nesse sentido, a combinação de dose fixa de naltrexona e bupropiona (N/B) foi desenvolvida. O efeito da combinação é sinérgico¹⁴⁵. A combinação de dose fixa de naltrexona 8 mg e bupropiona 90 mg (Contrave®) tem efeito sinérgico.

5.2 Posologia/modo de usar

A posologia da combinação N/B deve ser titulada semanalmente. A dose a ser iniciada é de 1 comprimido pela manhã por 7 dias, devendo ser aumentada progressivamente para 1 comprimido de 12 em 12 horas na 2ª semana, 2 comprimidos de manhã e 1 comprimido à noite na 3ª semana e 2 comprimidos a cada 12 horas a partir da 4ª semana. Os comprimidos não devem ser partidos, mastigados ou esmagados, e não são recomendadas doses diárias totais superiores a 32 mg/360 mg por dia. Pode ser administrado com as refeições, mas não deve ser tomado com refeições ricas em gordura devido a um aumento significativo na exposição sistêmica de bupropiona e naltrexona¹⁴⁶.

5.3 Tolerabilidade e efeitos colaterais

Os eventos adversos mais comuns, que afetaram mais de 4% dos indivíduos fazendo uso de medicação, foram náuseas (32,5%), constipação (19,2%), vômitos (17,6%), cefaleia (10,7%), além de tontura, insônia, xerostomia, diarreia, ansiedade, fogachos, fadiga e tremor¹⁴⁶.

Uma metanálise que avaliou a descontinuação de estudos por efeitos adversos de agentes antiobesidade avaliou quatro estudos da combinação N/B, resultando em 501 indivíduos com eventos adversos de um total de 2.044 no grupo N/B *versus* 175 de um total de 1.319 no grupo placebo (OR 2,6)¹⁴⁷. Na Tabela 2, são descritos os eventos adversos sérios (EAS) e as taxas de descontinuação nos estudos de fase 3. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação foram náusea (6,3%), cefaleia (1,7%) e vômitos (1,1%).

Tabela 2. Descrição dos eventos adversos sérios e das taxas de descontinuação nos estudos de fase 3 com a combinação naltrexona/bupropiona

Estudo	Incidência de EAS		Taxas de descontinuação	
	Intervenção	Controle	Intervenção n/N	Controle n/N
COR-I ¹⁴⁸	EAS 1,6%: 1 infarto do miocárdio fatal e 1 insuficiência cardíaca (ambos julgados não RD)	1 derrame pericárdico	287/583	291/581
COR-II ¹⁴⁹	EAS 2%: 1 infarto do miocárdio, 1 convulsão	EAS 1,4%	461/1.001 241 EA	226/495 68 EA
COR-BMOD ¹⁵⁰	Duas colecistites (possivelmente RD), 0 ideações suicidas	2 ideações suicidas, 0 colecistites	249/591	84/202
COR-DM ¹⁵¹	NE 3,9%	NE 4,7%	160/335	70/170

EAS: evento adverso sério; n/N: número de descontinuação/número total de sujeitos do estudo; NE: não especificado; RD: relacionado à droga.

5.4 Contraindicações absolutas

A combinação de N/B é contraindicada nas seguintes condições clínicas: hipertensão não controlada, epilepsia ou história de convulsões, insuficiência hepática grave, DRC grau 5, presença de tumor do SNC, história de distúrbio bipolar, bulimia ou anorexia nervosa (aumentam o risco de convulsões), uso crônico de agonistas opióides ou opiáceos ou agonistas parciais ou retirada aguda de opiáceos, descontinuação abrupta de álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos e fármacos antiepilépticos, administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAO) (devem decorrer pelo menos 14 dias entre a interrupção da IMAO e o início do tratamento), alergia conhecida a bupropiona ou naltrexona¹⁴⁶.

A combinação de N/B deve ser suspensa de 24 a 72 horas antes de cirurgias de pequeno e médio porte e 72 horas antes de cirurgias de grande porte ou que se espera que o manejo da dor deve ser intensivo e requerer uso de opióides, a fim de eliminar o efeito antagônico da medicação sobre analgesia realizada com opióides, devendo-se manter o uso da bupropiona. Recomenda-se que a N/B seja reintroduzida 7 dias após a suspensão do uso de opióides no pós-operatório.

5.5 Eficácia

5.5.1 Eficácia da bupropiona/naltrexona no peso corporal

A perda de peso e a porcentagem de perda de peso categorial de 5% e 10% dos principais estudos estão resumidas na Tabela 3. O programa de desenvolvimento clínico da combinação de N/B foi chamado *Contrave Obesity Research* (COR) e envolve dois estudos de fase II e quatro estudos de fase III: COR-I¹⁴⁸, COR-II¹⁴⁹ COR-BMOD (programa de mudança de comportamento)¹⁵⁰ e COR-Diabetes¹⁵¹.

5.5.2 Efeitos sobre a composição corporal

Em um estudo de fase 2 de 24 semanas, para avaliação de eficácia e segurança comparando placebo, a monoterapia com naltrexona, a monoterapia com bupropiona ou uma das três combinações de doses de N/B teve um subgrupo no qual a composição corporal foi analisada por DXA e tomografia computadorizada. Oitenta sujeitos completaram esse subestudo. A combinação de N/B resultou em perda de peso e maior redução na gordura corporal ($-14,0 \pm 1,3\%$) do que placebo ($-4,0 \pm 2,0\%$), monoterapia com naltrexona ($-3,2 \pm 2,5\%$) e monoterapia com bupropiona ($-4,1 \pm 2,9\%$; todos $p < 0,01$). A redução na massa do tecido adiposo visceral também foi maior com N/B ($-15,0 \pm 1,8\%$) do que com placebo ($-4,6 \pm 2,7\%$), monoterapia com naltrexona ($-0,1 \pm 3,5\%$) e monoterapia com bupropiona ($-2,3 \pm 4,2\%$; todos $p < 0,01$). As reduções na gordura corporal e na massa de tecido adiposo visceral com N/B foram proporcionais à perda de peso, e a perda de peso com N/B não foi associada a uma maior redução relativa na massa magra do que o placebo ou as monoterapias¹⁵⁴.

Tabela 3. Principais estudos com a combinação naltrexona/bupropiona no tratamento da obesidade

Publicação	Características dos participantes e publicação	Perda de peso subtraída do placebo	Perda de peso ≥ 5%	Perda de peso ≥ 10%	Perda de peso ≥ 15%
Greenway <i>et al.</i> (N = 238) ¹⁵²	IMC 30 a 40 kg/m ² , 16 semanas	-3%	-	-	-
Greenway <i>et al.</i> (N = 419) ¹⁵³	IMC 30 a 40 kg/m ² , 24 semanas (N/B 32/400 mg)	-4,65%	-	-	-
COR-I (N = 1.742) ¹⁴⁸	IMC 30 a 40 kg/m ² sem comorbidades ou IMC 27 a 29,9 kg/m ² com dislipidemia ou hipertensão, 56 semanas	-4,8%	62%	34%	17%
COR-BMOD (N = 793) ¹⁵⁰	IMC 30 a 40 kg/m ² sem comorbidades ou IMC 27 a 29,9 kg/m ² com dislipidemia ou hipertensão, 56 semanas	-4,2%	80,4%	55,2%	39,5%
COR-II (N = 1.496) ¹⁴⁹	IMC 30 a 40 kg/m ² sem comorbidades ou IMC 27 a 29,9 kg/m ² com dislipidemia ou hipertensão, 28 semanas	-4,6%	64,9%	39,4%	18,9%
COR-DM (N = 505) ¹⁵¹	IMC 27 a 40 kg/m ² com DM2, 56 semanas	-2,8%	53,1%	26,3%	ND

* Exceto se indicado, todos os estudos são com naltrexona/bupropiona (N/B) 32/360 mg.

BMOD: programa de mudança de comportamento; COR: *Contrave Obesity Research*; IMC: índice de massa corporal; ND: não disponível na publicação.

5.5.3 Efeitos no controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2

O COR-Diabetes avaliou pacientes com DM2 que não atingiram o objetivo glicêmico de HbA1c < 7%, tanto com agentes antidiabéticos orais quanto com dieta e exercícios isolados. Da população total desses quatro estudos, 24% tinham hipertensão e 54% tinham dislipidemia no início do estudo¹⁵¹. A Tabela 4 apresenta os principais resultados do estudo COR-Diabetes.

Tabela 4. Variação dos parâmetros glicêmicos nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com a combinação naltrexona/bupropiona no estudo COR-Diabetes

	Combinação N/B (n = 265)		Placebo (n = 159)		N/B menos placebo (média)
	Basal	Mudança em relação ao basal (média)	Basal	Mudança em relação ao basal (média)	
HbA1c (%)	8,0	-0,6	8,0	-0,1	-0,5*
Glicemia de jejum (mg/dL)	160,0	-11,9	163,9	-4,0	-7,9

Baseado na última observação levada adiante (LOCF) durante o estudo COR-DM.

* Estatisticamente significativo *versus* placebo (p < 0,001).

5.5.4 Efeitos da bupropiona/naltrexona em pacientes com pré-diabetes/intolerância à glicose

O efeito da combinação N/B não foi avaliado em pacientes com pré-diabetes/intolerância à glicose.

5.5.5 Efeitos da bupropiona/naltrexona sobre o metabolismo lipídico

No estudo COR-Diabetes¹⁵¹, que avaliou pacientes com DM2 fora do alvo de HbA1c glicada, 54% tinham dislipidemia no início do estudo. Em comparação com o placebo, indivíduos tratados com N/B tiveram uma redução média de -11,2% nos triglicérides (-0,8% no grupo placebo) e um aumento de 3,0 ± 0,5 mg/dL no HDL-c (-0,3 ± 0,6 mg/dL no grupo placebo), sem efeito significativo no LDL-c. A magnitude de variação nos estudos COR-I¹⁴⁸ e COR-BMOD¹⁵⁰ foi semelhante.

5.5.6 Efeitos da bupropiona/naltrexona sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca

A combinação N/B pode causar um aumento na PAD e/ou PAD, bem como um aumento na FC de repouso. A PA e o pulso devem ser medidos antes do início da terapia com a combinação N/B e monitorados em intervalos regulares consistentes com a prática clínica usual, particularmente entre pacientes com hipertensão controlada antes do tratamento. A combinação N/B não deve ser administrada a pacientes com hipertensão não controlada. Entre os tratados com a combinação N/B em estudos clínicos controlados por placebo, a PAS e PAD média foram aproximadamente 1 mmHg superiores à basal nas semanas 4 e 8, semelhante ao valor basal na semana 12, e cerca de 1 mmHg abaixo do valor basal entre as semanas 24 e 56. Em contraste, entre os tratados com placebo, a PA média foi de aproximadamente 2 a 3 mmHg abaixo do valor basal ao longo dos mesmos momentos, gerando diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em todas as avaliações durante esse período. As maiores diferenças médias entre os grupos foram observadas nas primeiras 12 semanas (diferença de tratamento +1,8 a +2,4 mmHg para a PAS; +1,7 a +2,1 mmHg para a PAD)¹⁴⁸⁻¹⁵³.

5.5.7 Efeitos sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono

O efeito da combinação N/B não foi avaliado em pacientes com SAOS.

5.5.8 Efeitos da bupropiona/naltrexona em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos

O efeito da combinação N/B não foi avaliado em mulheres com PCOS.

5.5.9 Efeitos da bupropiona/naltrexona em pacientes com hipogonadismo masculino

O efeito da combinação N/B não foi avaliado em homens com hipogonadismo.

5.5.10 Efeitos da bupropiona/naltrexona sobre a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica

Existem dados limitados sobre o efeito da combinação N/B em pacientes com MASLD. Numa análise *post-hoc* de quatro ECR, a combinação N/B durante 1 ano resultou em melhora do índice de fibrose-4 (FIB-4), considerado um índice não invasivo de fibrose hepática, independentemente de potenciais cofundadores, incluindo mudança de peso. O efeito da intervenção com N/B foi independentemente associado a uma diminuição da ALT¹⁵⁵.

5.5.11 Efeitos da bupropiona/naltrexona sobre a qualidade de vida

A combinação N/B foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e aberto que examinou a qualidade de vida relacionada ao peso, o controle sobre o comportamento alimentar e a função sexual após 26 semanas de tratamento mais um programa de mudança de estilo de vida abrangente (N/B + MEV, n = 153) ou cuidados habituais (CH, n = 89), que incluíam intervenção mínima no estilo de vida.

Os participantes N/B + MEV e os do grupo CH perderam, respectivamente, 9,46% e 0,94% do peso corporal inicial na semana 26 ($p < 0,0001$). Os participantes NB + MEV tiveram melhora na pontuação total IWQOL em relação aos participantes do grupo de CH ($p < 0,0001$). Em participantes com pontuações moderadas/graves na escala de compulsão alimentar, 91% dos participantes NB + MEV *versus* 18% dos participantes

CH experimentaram melhora. Em participantes com disfunção sexual definida pela Escala de Experiências Sexuais do Arizona, 58% dos participantes NB + MEV e 19% dos participantes CH não atendiam mais aos critérios de disfunção na semana 26¹⁵⁶.

5.5.12 Efeitos da bupropiona/naltrexona sobre as doenças osteoarticulares

O efeito da combinação N/B não foi avaliado em pacientes com osteoartrose ou outras doenças osteoarticulares.

5.5.13 Efeitos da bupropiona/naltrexona em pacientes com doença renal

O efeito da combinação N/B não foi avaliado em pacientes com doença renal.

5.5.14 Efeitos da bupropiona/naltrexona nas doenças cardiovasculares

No entanto, o estudo LIGHT foi desenhado para determinar a segurança cardiovascular da N/B em comparação com placebo em pacientes com sobrepeso e obesidade. O ensaio envolveu 8.910 pacientes com sobrepeso ou obesidade com risco cardiovascular aumentado, mas, devido à divulgação pública de dados provisórios confidenciais pelo patrocinador durante o estudo, a liderança acadêmica do estudo recomendou o encerramento do estudo e o patrocinador concordou. Os participantes do sexo masculino tinham mais de 45 anos e os do sexo feminino mais de 50 anos, mas a idade média foi de $61,0 \pm 7,3$ anos. Para a análise interina de 25%, os desfechos cardiovasculares ocorreram em 59 pacientes tratados com placebo (1,3%) e 35 pacientes tratados com N/B (0,8%; HR = 0,59). Após 50% dos eventos planejados, os desfechos cardiovasculares ocorreram em 102 pacientes (2,3%) no grupo placebo e 90 pacientes (2,0%) no grupo N/B¹⁵⁷.

6. Tirzepatida

Até o momento da elaboração deste documento, a tirzepatida encontra-se aprovada no Brasil apenas para o tratamento de pacientes com DM2 (setembro de 2023). Entretanto, já foi aprovada na Europa (abril de 2024) e nos Estados Unidos para o tratamento da obesidade (novembro de 2023). A submissão dessa indicação à Anvisa já foi feita, e os autores deste documento acreditam que a aprovação deverá ser obtida no Brasil num futuro próximo. Até a aprovação, seu uso para o tratamento da obesidade no Brasil será considerado *off-label*.

6.1 Mecanismo de ação

Primeira medicação da classe das incretinas com mecanismo de ação duplo, a tirzepatida é um peptídeo sintético com ação de duplo agonismo nos receptores de GLP-1 e GIP. O polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) é um peptídeo secretado pelas células K presentes no duodeno e jejuno em resposta à ingestão de nutrientes. Ele regula o equilíbrio energético por meio da sinalização do receptor de superfície celular em células do SNC e tecido adiposo¹⁵⁸.

Projetada a partir da sequência nativa do GIP, dados pré-clínicos demonstram uma afinidade proporcional maior da tirzepatida para os receptores GIP quando comparada aos receptores GLP-1 (1:5). A ativação do receptor de GIP parece atuar sinergicamente com a ativação do receptor de GLP-1 para permitir maior redução de peso em camundongos do que aquela alcançada com o monoagonismo do receptor GLP-1¹⁵⁸.

Os mecanismos moleculares exatos envolvidos nos efeitos terapêuticos da tirzepatida no controle glicêmico e no peso corporal ainda não estão completamente esclarecidos. Uma das hipóteses é que a atividade do GLP-1 reduz os níveis de glicose, facilitando os efeitos do GIP em células beta resensibilizadas. A tirzepatida parece também atuar como coagonista mais potente em comparação com GLP-1, com pouco recrutamento de β -arrestina e internalização de receptores, o que poderia explicar sua atividade superior nas células-alvo¹⁵⁹.

6.2 Posologia/modo de utilizar

A dose inicial de tirzepatida é 2,5 mg, para início de titulação, aplicada no subcutâneo, uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 5 mg. Aumentos de 2,5 mg podem ser feitos a cada período mínimo de 4 semanas, podendo chegar à dose máxima de 15 mg, uma vez por semana. Com base na farmacocinética da tirzepatida, nenhum ajuste de dose é recomendado em função da idade, gênero, peso corporal ou em pacientes com insuficiência hepática ou renal (incluindo aqueles com doença renal em estágio terminal)¹⁶⁰.

6.3 Tolerabilidade/efeitos colaterais

No estudo SURMOUNT-1, os eventos adversos mais comuns foram gastrintestinais. Náusea foi o efeito colateral mais frequente, observada em 24,6% a 31% dos pacientes, principalmente durante o período de titulação da dose. Outros efeitos relatados são diarreia e obstipação (23% e 11,7%, respectivamente), todos com gravidade leve a moderada; causando a descontinuação do tratamento em no máximo 7,1% dos pacientes¹⁶¹.

A tirzepatida, nas doses de 5 a 15 mg, foi bem tolerada durante o programa SURPASS: eventos adversos sérios foram relatados por 1% a 8% dos participantes com DM (SURPASS 1-3¹⁶²⁻¹⁶⁴) e em 6% a 17% das pessoas com diabetes mais avançado (SURPASS 4-5,^{165,166}) – valores semelhantes ao número de eventos adversos sérios relatados em grupos de placebo e comparador ativo.

A incidência de eventos adversos gastrintestinais foi semelhante ao comparar a tirzepatida com semaglutida e dulaglutida. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderada, dose-dependentes, ocorrendo durante o aumento da dose e reduzindo posteriormente.

6.4 Contraindicações absolutas

O uso de tirzepatida é contraindicado durante a gravidez e em pacientes com história pessoal de pancreatite crônica ou história pessoal ou familiar de câncer medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla 2A ou 2B.

6.5 Eficácia

6.5.1 Eficácia da tirzepatida no peso corporal

O estudo fase 3 SURMOUNT-1 foi um ECR que comparou a resposta da tirzepatida semanal nas doses de 5, 10 ou 15 mg *versus* placebo em 2.539 adultos com obesidade ou IMC > 27 kg/m² associado a pelo menos uma complicação relacionada ao peso, excluindo diabetes. O tempo de acompanhamento foi de 72 semanas, incluindo o período de escalonamento de dose de 20 semanas¹⁶¹. Nesse estudo, a média de peso inicial foi de 104,8 kg e de IMC 38 kg/m². A redução média do peso corporal observada na semana 72 com tirzepatida na dose de 5 mg foi de 16,0% (16,8% a 15,2%); na dose de 10 mg de 21,4% (22,2% a 20,6%); o equivalente a 22,2 kg de redução de peso corporal; e na dose de 15 mg, de 23,6 kg ou 20,9% (21,9 a 19,9%).

O SURMOUNT-2 foi ECR que avaliou o tratamento com tirzepatida subcutânea (10 ou 15 mg) uma vez por semana ou placebo por 72 semanas em 1.514 adultos com obesidade e DM2. Os desfechos primários foram a alteração percentual no peso corporal em relação ao valor basal e a redução do peso corporal de 5% ou mais. O peso corporal médio basal foi de 100,7 kg (desvio-padrão de ± 21,1), IMC 36,1 kg/m² (± 6,6) e HbA1c de 8,02% (± 0,89). A alteração média no peso corporal na semana 72 com tirzepatida 10 e 15 mg foi de -12,8% (± 0,6) e -14,7% (± 0,5), respectivamente, e -3,2% (± 0,5) com placebo, resultando em diferenças estimadas de tratamento *versus* placebo de -9,6% (IC 95% -11,1 a -8,1) com tirzepatida 10 mg e -11,6% (-13,0 a -10,1) com tirzepatida de 15 mg (todos p < 0,0001)¹⁶⁷.

O SURMOUNT-3 também foi um ECR que avaliou o impacto da tirzepatida em indivíduos com obesidade que tiveram uma resposta adequada ao tratamento com mudanças intensivas no estilo de vida. Dessa forma, foram incluídos 579 indivíduos com IMC > 30 kg/m² ou 27 kg/m² (com pelo menos uma comorbidade associada a obesidade) que atingiram uma perda mínima de 5% do peso após 12 semanas de mudança intensiva no estilo de vida. Após a randomização, pacientes que receberam a tirzepatida por 72 semanas tiveram perda média de menos 18,5% do peso em comparação a -2,5% do grupo placebo¹⁶⁸.

Uma forma muito utilizada de avaliar a perda de peso é a avaliação por categorias de perda de peso, ou seja, classificar a perda de peso em diferentes categorias, geralmente baseadas no percentual de peso perdido. A Tabela 5 evidencia a perda de peso categórica observada nos estudos da série SURMOUNT.

Tabela 5. Perda de peso categórica com a tirzepatida 10 ou 15 mg semanal na série de estudos SURMOUNT, de acordo com o percentual de peso perdido

Estudo/duração	População	Perda > 5%	Perda > 10%	Perda > 15%	Perda > 20%
SURMOUNT-1 (72 semanas ¹⁶¹)	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem DM2	90,9%*	83,5%*	70,6%*	56,7%*
SURMOUNT-2 (72 semanas ¹⁶⁷)	Indivíduos com DM2, com IMC > 27 kg/m ² e HbA1c entre 7,0% e 10%	79/83%**	61/65%**	40/48%**	22/31%**
SURMOUNT-3 (72 semanas ¹⁶⁸)	Idem ao SURMOUNT-1, após 12 semanas; pacientes que foram randomizados para placebo ou tirzepatida atingiram > 5% com mudança intensiva de estilo de vida	87,5%	76,7%	65,4%	44,7%
SURMOUNT-4 (36 semanas aberto + 52 semanas ¹⁶⁹)	Idem ao SURMOUNT-1, após 36 semanas; pacientes que atingiram tirzepatida 10 ou 15 mg foram randomizados para placebo ou tirzepatida	97,3%	92,1%	84,1%	69,5%

* Tirzepatida 15 mg/semana.

** Tirzepatida 10 mg/15 mg.

6.5.2 Efeitos da tirzepatida na manutenção do peso perdido

Os efeitos da tirzepatida sobre a manutenção do peso perdido foram avaliados no ECR SURMOUNT-4. Nesse estudo, 783 participantes foram incluídos em um período inicial aberto de 36 semanas recebendo tirzepatida 10 ou 15 mg). Na semana 36, 670 participantes foram randomizados para continuar o tratamento com tirzepatida (n = 335) ou transferidos para o placebo (n = 335) por mais 52 semanas. No período de 36 semanas inicial, os participantes (peso inicial médio de 107,3 kg) perderam uma média de 20,9% do peso corporal. No período da semana 36 a 88, os participantes que mantiveram a tirzepatida tiveram uma perda adicional média de -5,5%, enquanto o grupo randomizado para o placebo ganhou uma média de + 14,0%. Em conclusão, a retirada da tirzepatida levou a um reganho substancial do peso perdido, enquanto a manutenção da medicação não apenas manteve o peso perdido, como levou ainda a uma perda adicional¹⁶⁹.

6.5.3 Efeitos da tirzepatida sobre a composição corporal

No estudo SURMOUNT-1, um subgrupo de 160 participantes teve composição corporal avaliada por DXA, tendo sido observada maior redução de massa gorda no grupo tirzepatida em relação ao placebo (33,9 *versus* 8,2%, diferença -25,7%). Da mesma maneira, a razão entre o total de massa gorda e massa magra reduziu mais no grupo tirzepatida (0,93 para 0,70) em relação ao placebo (de 0,95 para 0,88), do período inicial até a semana 72¹⁶¹.

Uma análise foi realizada por meio de pletismografia comparando a diferença de composição corporal em 45 indivíduos com DM2 tratados com tirzepatida 15 mg/semana, comparado a 44 tratados com semaglutida 1 mg/semana e 28 incluídos no grupo placebo. Na semana 28, o grupo tratado com tirzepatida demonstrou maior redução de massa gorda quando comparado com placebo (9,6 kg [12,4 a 6,9]; p < 0,001) e semaglutida (3,8 kg; p < 0,002). Da mesma forma, a redução de massa livre de gordura foi diferente para o grupo que utilizou tirzepatida quando comparado ao placebo (1,5 kg; p < 0,001) e semaglutida (0,8 kg; p < 0,018)¹⁷⁰.

6.5.4 Efeitos da tirzepatida em pacientes com pré-diabetes/intolerância à glicose

No estudo SURMOUNT-1, 95,3% dos indivíduos com pré-diabetes no início do tratamento tiveram reversão para normoglicemia com tirzepatida, em comparação com 61,9% no grupo placebo¹⁶¹. O tratamento com tirzepatida reduz significativamente o risco previsto em 10 anos de desenvolver DM2 em comparação com o placebo em participantes com obesidade ou sobrepeso, independentemente do estado glicêmico basal. Essa foi a constatação de uma análise *post-hoc* do estudo SURMOUNT-1, que utilizou um escore de risco de estadiamento de doença cardiometabólica para calcular o risco previsto de DM2 em 10 anos no início e nas semanas 24 e 72 do estudo. Na semana 72, as reduções médias absolutas da pontuação de risco previstas para DM2 foram significativamente maiores nos grupos de tirzepatida (5 mg, 12,4%; 10 mg, 14,4%; 15 mg, 14,7%) *versus* placebo (0,7%). Os participantes com pré-diabetes tiveram maiores reduções médias na pontuação de risco desde o início do estudo (16,0%-20,3%) *versus* aqueles sem pré-diabetes (10,1%-11,3%)¹⁷¹.

6.5.5 Efeitos da tirzepatida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Uma metanálise recente avaliou 6.609 indivíduos com DM2 incluídos em sete ECR controlados com duração de pelo menos 12 semanas, com o objetivo de analisar a eficácia das diferentes doses de tirzepatida (5, 10 e 15 mg) na redução de HbA1c *versus* outros antidiabéticos ou placebo. A tirzepatida demonstrou superioridade na redução de HbA1c de forma dose-dependente; com as diferenças médias variando de -1,62% a -2,06% em comparação ao placebo e de -0,29% a -0,92% *versus* os análogos de GLP-1 e, finalmente, de -0,70% a -1,09% em comparação aos regimes de insulina basal¹⁷².

No estudo SURPASS-2, que incluiu 1.876 pacientes com DM2, comparando tirzepatida 5, 10 e 15 mg com semaglutida 1 mg, em desenho 1:1:1:1, durante 40 semanas, o desfecho primário foi redução na HbA1c. A redução média

de glico-hemoglobina do estudo foi de 2,01%, 2,24%, e 2,30% para tirzepatida 5, 10 e 15 mg, respectivamente, e de 1,86% para semaglutida 1,0 mg. A HbA1c media basal era de 8,28%. Após 40 semanas, quase metade dos pacientes que receberam tirzepatida 10 e 15 mg (40 e 46%, respectivamente) tinha HbA1c \leq 5,7%. Isso foi observado em 27% dos que receberam tirzepatida 5 mg e em 19% dos que receberam semaglutida 1 mg¹⁶³.

6.5.6 Efeitos da tirzepatida sobre o metabolismo lipídico

Nos programas de estudos SURPASS 1-5, o tratamento com tirzepatida nas doses de 5, 10 e 15 mg resultou em redução do nível de triglicerídeos séricos e de LDL-colesterol^{162-166,173}.

6.5.7 Efeitos da tirzepatida sobre a pressão arterial e cardíaca

Nos estudos do programa SURPASS 1 a 5, o tratamento com tirzepatida em pacientes com DM2 resultou em redução média na PAS e PAD de 6 a 9 mmHg e 3 a 4 mmHg, respectivamente. Houve redução média na PAS e PAD de 2 mmHg cada, em pacientes tratados com placebo. Nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com tirzepatida resultou em aumento médio da FC de 2 a 4 bpm, em comparação a um aumento médio da FC de 1 bpm em pacientes tratados com placebo¹⁶²⁻¹⁶⁶. No estudo SURMOUNT-1, em indivíduos com obesidade ou sobrepeso e sem diabetes, foi observada uma redução média na PAS de -7,2 mmHg e uma redução média na PAD de -4,8 mmHg, em comparação com uma redução média na PAS de -1 mmHg e uma redução na PAD de -0,8 mmHg observada no grupo placebo¹⁶¹.

6.5.8 Efeitos da tirzepatida sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono

Um ECR de 52 semanas (SURMOUNT-OSA) foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da tirzepatida na dose máxima tolerada (10 ou 15 mg) *versus* placebo como complemento à dieta e exercício em participantes com SAOS moderada a grave (IAH \geq 15). Pacientes tratados com tirzepatida (10 ou 15 mg/semana) tiveram uma redução no IAH de -27,4 eventos/hora em comparação a -4,8 eventos/hora no grupo placebo. Como desfecho secundário, pacientes tratados com tirzepatida tiveram uma redução média de 55% no IAH em comparação a 5,0% do grupo placebo. Finalmente, a perda de peso média foi de -18,1% no grupo tirzepatida em comparação a -1,3% no grupo placebo¹⁷⁴.

6.5.9 Efeitos da tirzepatida em pacientes com síndrome dos ovários policísticos

A tirzepatida não foi avaliada para efeitos em mulheres com PCOS.

6.5.10 Efeitos da tirzepatida em pacientes com hipogonadismo masculino

A tirzepatida não foi avaliada para efeitos em pacientes com hipogonadismo masculino.

6.5.11 Efeitos da tirzepatida sobre a doença hepática gordurosa não alcoólica

Um estudo avaliou, por imagens de ressonância magnética, os conteúdos de gordura hepática, tecido adiposo visceral e tecido adiposo subcutâneo abdominal de 296 indivíduos com DM2 tratados com tirzepatida ou insulina degludeca incluídos no estudo SURPASS-3. Em 52 semanas, os tratados com tirzepatida (grupos que utilizaram as doses de 5 mg e 15 mg combinados) demonstraram reduções médias significativamente maiores no conteúdo de

gordura hepática em comparação com a insulina degludeca (-8,1% *versus* -3,4%), respectivamente, a partir de um conteúdo de gordura hepática basal de 15,7% e 16,6%¹⁷⁵.

Os tratados com tirzepatida 5, 10 e 15 mg tiveram reduções significativamente maiores nos volumes de tecido adiposo visceral (-1,10, -1,53 e -1,65 L, respectivamente) e tecido subcutâneo abdominal (-1,40, -2,25 e -2,05 L, respectivamente); em relação ao conteúdo basal de 6,6 e 10,4 L, respectivamente, após 52 semanas; e, em comparação, com um aumento observado no grupo tratado com insulina degludeca (0,38 e 0,63 L)¹⁷⁵. De 67% a 81% das pessoas tratadas com tirzepatida atingiram pelo menos 30% de redução no conteúdo de gordura hepática.

Uma outra análise *post-hoc* avaliou os efeitos da tirzepatida em biomarcadores de MSALD e fibrose em pacientes com DM2 em comparação com dulaglutida e placebo por 26 semanas, demonstrando que a dose mais alta de tirzepatida diminuiu significativamente os biomarcadores relacionados à MSALD e aumenta a adiponectina nesses pacientes¹⁷⁶.

Um ECR de fase 2 foi realizado para avaliar os efeitos do tratamento com tirzepatida em indivíduos com MASH confirmada por biópsia e fibrose estágio F2 ou F3. Os pacientes foram randomizados para placebo ou tirzepatida 5, 10 ou 15 mg (n = 190) e tratados por 52 semanas e a biópsia repetida. O percentual de pacientes que atingiu o desfecho de melhora da MASH sem progressão da fibrose foi de 10% no grupo placebo, 44% no grupo tirzepatida 5 mg, 56% no grupo tirzepatida 10 mg e 62% no grupo tirzepatida 15 mg. O percentual de pacientes que tiveram melhora em pelo menos um estágio de fibrose (sem piora da MASH) foi de 30% no grupo placebo, 55% no grupo tirzepatida 5 mg, 51% no grupo tirzepatida 10 mg e 61% no grupo tirzepatida 15 mg¹⁷⁷.

6.5.12 Efeitos da tirzepatida sobre a qualidade de vida

Uma análise exploratória do estudo SURPASS J-mono de fase 3 avaliou a satisfação com o tratamento usando a tradução japonesa do Questionário de Satisfação do Tratamento do Diabetes (DTSQs) e a versão DTSQc. Após 52 semanas de tratamento, as tendências mostraram maior satisfação entre os que receberam qualquer dose de tirzepatida em comparação com aqueles que receberam dulaglutida. Os escores médios gerais de satisfação com o tratamento DTSQc na semana 52 foram significativamente maiores com tirzepatida 5, 10 e 15 *versus* dulaglutida 0,75 mg (11,5, 12,1 e 12,3, respectivamente, *versus* 8,9; p < 0,001). As análises de subgrupos foram *post-hoc* e demonstraram maior satisfação com o tratamento com tirzepatida em comparação com dulaglutida no subgrupo com idade inferior a 65 anos (p < 0,001) e IMC basal ≥ 25 kg/m² (p < 0,01) e satisfação semelhante com o tratamento em todos os braços de tratamento no subgrupo com 65 anos ou mais e com IMC < 25 kg/m².¹⁷⁸

6.5.13 Efeitos da tirzepatida sobre as doenças osteoarticulares

A tirzepatida não foi avaliada para efeitos em doenças osteoarticulares.

6.5.14 Efeitos da tirzepatida em pacientes com doença renal crônica

Uma análise exploratória *post-hoc* do SURPASS-4 mostrou que tirzepatida reduziu o declínio da TFGe e diminuiu a proporção de albumina-creatinina na urina (UACR) em comparação com insulina glargina em pessoas com DM2 e alto risco cardiovascular. No início do estudo, os participantes tinham uma média de TFGe de 81 mL/min/1,73 m² e UACR mediana de 15 mg/g (17% dos participantes tinham TFGe < 60 mL/min/1,73 m², 28% tinham microalbuminúria e 8% tinham macroalbuminúria). A taxa média de declínio da TFGe foi de -1,4 mL/min/1,73 m²/ano para os grupos de tratamento combinados de tirzepatida *versus* -3,6 mL/min/1,73 m²/ano no grupo insulina. A UACR aumentou em relação ao valor basal com insulina glargina (em 36,9%), mas não com tirzepatida (-6,8%); com uma diferença de frequência entre os grupos de -31,9%. Os participantes que receberam tirzepatida tiveram menor ocorrência do desfecho renal composto (tempo até a primeira ocorrência de declínio de TFGe de pelo menos 40% desde o início, doença renal em estágio terminal, morte devido a insuficiência renal ou

macroalbuminúria de início recente) em comparação com aqueles que receberam insulina glargina (HR = 0,58; IC 95% 0,43 a 0,8). Esses achados foram impulsionados principalmente por uma redução no número de novos indivíduos com início de macroalbuminúria¹⁷⁹.

6.5.15 Efeitos da tirzepatida sobre doenças cardiovasculares

Uma metanálise para desfechos cardiovasculares incluiu sete ECR controlados com pelo menos 26 semanas de acompanhamento e comparou o tempo para ocorrência de primeiro evento cardíaco maior (MACE) pré-especificado (que incluiu morte cardiovascular [CV], IAM, AVC e hospitalização por angina instável), entre as doses combinadas de tirzepatida (n = 4.887) e grupo controle (n = 2.328). Em uma população em que um terço dos indivíduos incluídos apresentava DCV estabelecida, 142 participantes sofreram pelo menos um evento do MACE após o tratamento por pouco mais de 1 ano. As taxas de risco (HR) comparando tirzepatida *versus* controle foram 0,80 (IC 95% 0,57 a 1,11) para MACE-4; 0,90 (IC 95% 0,50 a 1,61) para morte CV; e 0,80 (IC 95% 0,51 a 1,25) para todas as causas de morte¹⁸⁰. Esses resultados sugerem que não há aumento de risco CV com uso de tirzepatida; no entanto, o impacto exato da tirzepatida nos desfechos CV em pessoas com DM2 e DCV estabelecida será abordado no SURPASS-CVOT, estudo em andamento que avaliará a não inferioridade e superioridade da tirzepatida contra dulaglutida 1,5 mg em segurança CV em pessoas com DM2 e aterosclerose confirmada por meio de DCV prévia (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04255433).

A Tabela 6 apresenta os efeitos das diferentes medicações aprovadas para o tratamento da obesidade no Brasil após um período médio de 1 ano de tratamento. Os estudos apresentam diferenças na metodologia e na análise estatística, não permitindo uma comparação direta entre as medicações.

Tabela 6. Eficácia com 1 ano de tratamento de indivíduos com obesidade das medicações aprovadas para o tratamento da obesidade no Brasil

Medicação	Peso inicial (kg)	1 ano*	Percentual atingindo metas de perda de peso em 1 ano com medicação				
			> 5%	> 10%	> 15%	> 20%	> 25%
Sibutramina 10 mg ¹⁸¹	-	-4,4 kg (SIB)/-1,6 kg (PLB) / ND	39	7	ND	ND	ND
Sibutramina 15 mg ¹⁸¹	-	-6,4 kg (SIB)/-1,6 kg (PLB) / ND	57	34	ND	ND	ND
Orlistate 120 mg ⁴²	99,1 (61,0-148,6)	-3,9 kg / ND%	68,5	29,5 (perda entre 10,1 e 20,0%)		9,3	ND
Liraglutida 3,0 mg ⁵²	106,2 ± 21,2	-5,6 kg / -5,4%	63,2	33,1	14,4	ND	ND
Semaglutida 2,4 mg ¹¹⁹	105,4 ± 22,1	-12,7 kg / -12,4%	86,4	69,1	50,5	32	ND
*Tirzepatida 10 mg ¹⁶¹	105,6 ± 22,92	ND kg / -16,4%	88,9	78,1	66,6	50,1	32,3
*Tirzepatida 15 mg ¹⁶¹	105,6 ± 22,92	ND kg / -17,8%	90,9	83,5	70,6	56,7	36,2
Naltrexona/bupropiona (N/B) 32/360 mg ¹⁴⁸	99,7 ± 15,9	-8,1% (N/B) / -1,8% (PLB)** -8,0 kg (N/B) / -1,9 kg (PLB)***	62	34	17	ND	ND

Observação: dados apresentados como média ± desvio-padrão, exceto orlistate – mediana (mínimo – máximo).

ND: informação não disponível na publicação original; SIB: sibutramina; PLB: placebo.

* Diferença na perda de peso no grupo tratado *versus* o grupo placebo.

** *Completers*.

*** Diferença na perda de peso no grupo tratado *versus* o grupo placebo não disponível no artigo.

Tabela 7. Principais efeitos colaterais das medicações aprovadas para o tratamento da obesidade

	Mais de 10% dos pacientes	Efeitos específicos que merecem atenção
Sibutramina 10-15 mg	Constipação, xerostomia, insônia	Taquicardia/aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, cefaleia, ansiedade
Orlistate 120 mg 3 x/dia	Diarreia/esteatorreia/urgência, flatulência, infecções do trato respiratório superior/ gripe, cefaleia, hipoglicemia	Reações de hipersensibilidade, deficiência de vitaminas lipossolúveis no longo prazo
Liraglutida 3,0 mg/dia	Náusea e vômito, diarreia, constipação	Reações no local da injeção, aumento da frequência cardíaca, insônia, colelitíase, astenia e fadiga, hipoglicemia
Semaglutida 2,4 mg/semana	Náusea e vômito, diarreia, constipação, dor abdominal, cefaleia, fadiga	Reações no local da injeção, aumento da frequência cardíaca, colelitíase, hipoglicemia
*Tirzepatida 10 e 15 mg/semana	Hipoglicemia (quando utilizada com sulfonilureias ou insulina), náuseas, diarreia	Reações de hipersensibilidade, aumento da frequência cardíaca, reações no local da injeção
Bupropiona + naltrexona 360/32 mg/dia	Náusea, constipação, cefaleia, vômito	Pensamentos ou ações suicidas, convulsões, risco de dose excessiva com opioides, retirada repentina de opioides, reações alérgicas severas, aumento da pressão arterial ou da frequência cardíaca, hepatite, episódios de mania, glaucoma de ângulo fechado, hipoglicemia (quando utilizada com sulfonilureias ou insulina), síndrome serotoninérgica

*Até julho de 2024, a tirzepatida ainda não recebeu aprovação para o tratamento da obesidade no Brasil. Até esta data, a medicação foi aprovada APENAS para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2.

Referências

- World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. [acesso em junho de 2024]. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>
- Halpern B, Halpern A. Why are anti-obesity drugs stigmatized? *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):185-9.
- Almazan E, Schwartz JL, Gudzone KA. Use of medications associated with weight change among participants in the All of Us research programme. *Clin Obes.* 2023;13(5):e12609.
- Xia Y, Kelton CM, Guo JJ, Bian B, Heaton PC. Treatment of obesity: Pharmacotherapy trends in the United States from 1999 to 2010. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(8):1721-8.
- Halpern B, Mancini MC, van de Sande-Lee S, Miranda PAC. “Anti-obesity medications” or “medications to treat obesity” instead of “weight loss drugs” - why language matters - an official statement of the Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Arch Endocrinol Metab.* 2023;67(4):e230174.
- Coutinho W, Halpern B. Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):6.

Sibutramina

- Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev.* 2007;59(2):151-84.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 58, de 5 de setembro de 2007. [acesso em junho de 2024]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0058_05_09_2007.html
- Porter JAR, Marsha A, Conner DA, Lant FA, Vogel EA, Gay EC, et al. The long-term outcomes of sibutramine effectiveness on weight (LOSE weight) study: Evaluating the role of drug therapy within a weight management program in a group-model health maintenance organization. *Am J Manag Care.* 2004;10(6):369-76.
- Bula da Sibutramina. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. [Internet]. [acesso em junho de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20SIBUTRAMINA>
- Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):994-1003.
- Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2003(3):CD004094.
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet.* 2000;356(9248):2119-2.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7631):1194-9.
- Van Mil EG, Westertep KR, Kester AD, Delemarre-van de Waal HA, Gerver WJ, Saris WH. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1409-14.
- Grudell AB, Sweetser S, Camilleri M, Eckert DJ, Vazquez-Roque MI, Carlson PJ, et al. A controlled pharmacogenetic trial of sibutramine on weight loss and body composition in obese or overweight adults. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1142-54.
- Van Gaal LF, Wauters MA, Peiffer FW, De Leeuw IH. Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22 Suppl 1:S38-S40.
- Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):532-46.
- McNulty SJ, Ur E, Williams G; Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care.* 2003;26(1):125-31.
- Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas E. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: An update. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):441-52.
- Yee BJ, Phillips CL, Banerjee D, Caterson I, Hedner JA, Grunstein RR. The effect of sibutramine-assisted weight loss in men with obstructive sleep apnoea. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(1):161-8.
- Ferland A, Poirier P, Sériès F. Sibutramine versus continuous positive airway pressure in obese obstructive sleep apnoea patients. *Eur Resp J.* 2009;34:694-701.
- Sabuncu T, Harma M, Harma M, Nazligul Y, Kilic F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80(5):1199-204.
- Florakis D, Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Nassis GP, Karkanaki A, Georgopoulos N, et al. Effect of hypocaloric diet plus sibutramine treatment on hormonal and metabolic features in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 24-week study. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(4):692-9.

25. Hainerová IA, Zamrazilová H, Sedláčková D, Hainer V. Hypogonadotropic hypogonadism in a homozygous MC4R mutation carrier and the effect of sibutramine treatment on body weight and obesity-related health risks. *Obes Facts*. 2011;4(4):324-8.
26. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol*. 2003;12(3):189-92.
27. Samsa GP, Kolotkin RL, Williams GR, Nguyen MH, Mendel CM. Effect of moderate weight loss on health-related quality of life: an analysis of combined data from 4 randomized trials of sibutramine vs placebo. *Am J Manag Care*. 2001;7(9):875-83.
28. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905-17.

Orlistate

29. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21 Suppl 3:S12-23.
30. Curran MP, Scott LJ. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs*. 2004;64(24):2845-64.
31. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf*. 2008;31(1):53-65.
32. Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney Int*. 2004;66(2):676-82.
33. Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(1):153-7.
34. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342-62.
35. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-61.
36. Gotfredsen A, Westergren Hendel H, Andersen T. Influence of orlistat on bone turnover and body composition. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(8):1154-60.
37. Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A, et al. Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weight-reduction programme in obese Finns. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(12):1567-72.
38. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):361-71.
39. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, Morrison DS. Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2015;16(12):1071-80.
40. Mules E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L; ObelHyx Study Group. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(11):1713-21.
41. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res*. 2000;8(1):49-61.
42. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*. 1998;352(9123):167-72.
43. Chen Z, Cai Z. Effects of oral contraceptives plus orlistat in patients with polycystic ovary syndrome and overweight/obesity: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(6):1399-408.
44. Panda SR, Jain M, Jain S, Saxena R, Hota S. Effect of Orlistat Versus Metformin in Various Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *J Obstet Gynaecol India*. 2018; 68(5):336-43.
45. Wang H, Wang L, Cheng Y, Xia Z, Liao Y, Cao J. Efficacy of orlistat in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2018;9(1):90-6.
46. Pan CS, Stanley TL. Effect of Weight Loss Medications on Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: A Systematic Review. *Front Endocrinol*. 2020;11:70.
47. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res*. 2000;8(1):49-61.

48. Strebkova E, Solovyeva I, Sharapova E, Mkrtumyan A, Alekseeva L, Nasonov E. Influence by Orlistat Therapy Obesity on Clinical Symptoms of Knee Osteoarthritis in Women with Overweight. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:253.
49. Goldenshluger M, Reitblat O, Schneider R, Lerman TT, Barkay G, Reitblat T. Long Term Effect of Weight Change on Clinical Manifestation of Knee Osteoarthritis among Women Treated with Orlistat. *Orthop Muscular Syst*. 2017;6:2.

Liraglutida

50. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53(5):1187-94.
51. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
52. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
53. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract*. 2017;3(1):3-14.
54. Astrup A, Rössner S, van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009; 374(9701):1606-16.
55. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):843-54.
56. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017; 389(10077):1399-409.
57. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1443-51.
58. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719-30.
59. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, Lewis B, Oslica R, Francis W, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):595-605.
60. Gao F, Wu D, Guo L, Wang L, Hao M, Li L, et al. Liraglutide inhibits the progression of prediabetes in rats by reducing Raf-1 kinase inhibitor protein. *Ann Transl Med* 2021;9(14):1157.
61. Tian X, Gao Y, Kong M, Zhao L, Xing E, Sun Q, et al. GLP-1 receptor agonist protects palmitate-induced insulin resistance in skeletal muscle cells by up-regulating sestrin2 to promote autophagy. *Sci Rep*. 2023;13(1):9446.
62. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Liu A, Ariel D, Schaaf P, et al. Benefits of Liraglutide Treatment in Overweight and Obese Older Individuals With Prediabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3276-82.
63. Bertoluci MC, Silva Júnior WS, Valente F, Araujo LR, Lyra R, Castro JJ, et al. 2023 UPDATE: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):160.
64. Bode BW. Design, findings and implications of liraglutide Phase III clinical trial program. *Clin Invest*. 2012;2(1):59-72.
65. Sethi B, Viswanathan V, Kumar A, Chatterjee S, Chandalia H. Liraglutide in clinical practice: insights from LEAD programme. *JAPI*. 2010;58:18-22.
66. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314(7):687-99.
67. Ostawal A, Mocevic E, Kragh N, Xu W. Clinical Effectiveness of Liraglutide in Type 2 Diabetes Treatment in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Diabetes Ther*. 2016;7:411-38.
68. Lapolla A, Berra C, Boemi M, Bossi AC, Candido R, Di Cianni G, et al. Long-Term Effectiveness of Liraglutide for Treatment of Type 2 Diabetes in a Real-Life Setting: A 24-Month, Multicenter, Non-interventional, Retrospective Study. *Adv Ther*. 2018;35(2):243-53.
69. Yousef CC, Thomas A, Al Matar M, Ghandoura L, Aldossary I, Almuhanna SM, et al. Liraglutide effects on glycemic control and weight in patients with type 2 diabetes Mellitus: A real-world, observational study and brief narrative review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;177:108871.
70. Wu YR, Shi XY, Ma CY, Zhang Y, Xu RX, Li JJ. Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:146.
71. Vergès B, Duvillard L, Barros JPP, Bouillet B, Baillet-Rudoni S, Rouland A, et al. Liraglutide Increases the Catabolism of Apolipoprotein B100-Containing Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes and Reduces Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression. *Diabetes Care*. 2021;44(4):1027-37.

72. Taskinen MR, Björnson E, Matikainen N, Söderlund S, Pietiläinen KH, Ainola M, et al. Effects of liraglutide on the metabolism of tri-glyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:1191-201.
73. Vergès B, Duvillard L, Barros JPP, Bouillet B, Baillot-Rudoni S, Rouland A, et al. Liraglutide reduces postprandial hyperlipidemia by increasing apoB48 (apolipoprotein B48) catabolism and by reducing apoB48 production in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2198-206.
74. Matikainen N, Söderlund S, Björnson E, Pietiläinen K, Hakkarainen A, Lundbom N, et al. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: A single-centre randomized controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(1):84-94.
75. Lovshin JA, Barnie A, DeAlmeida A, Logan A, Zinman B, Drucker DJ. Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:132-9.
76. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* 2008;117(18):2340-50.
77. Lorenz M, Lawson F, Owens D, Raccach D, Roy-Duval C, Lehmann A, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):6.
78. Fonseca VA, DeVries JH, Henry RR, Donsmark M, Thomsen HF, Plutzky J. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: Insights from a patient-level pooled analysis of six randomized clinical trials. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):399-405.
79. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
80. Kumarathurai P, Anholm C, Larsen BS, Olsen RH, Madsbad S, Kristiansen O, et al. Effects of Liraglutide on Heart Rate and Heart Rate Variability: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *Diabetes Care.* 2017;40:117-24.
81. Wijkman MO, Dena M, Dahlqvist S, Sofizadeh S, Hirsch I, Tuomilehto J, et al. Predictors and correlates of systolic blood pressure reduction with liraglutide treatment in patients with type 2 diabetes. *J Clin Hyperten.* 2019;21(1):105-15.
82. Zhao X, Huang K, Zheng M, Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials Meta-Analysis. *BMC Endocr Disord.* 2019;19:4.
83. Kurnool S, McCowen KC, Bernstein NA, Malhotra A. Sleep Apnea, Obesity, and Diabetes — an Intertwined Trio. *Curr Diab Rep.* 2023;23:165-71.
84. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes.* 2016;40(8):1310-19.
85. Jiang W, Li W, Cheng J, Li W, Cheng F. Efficacy and safety of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2023;27:1687-94.
86. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.*;105(8):e2695-709.
87. Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, Nader N. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):509-15.
88. Ge JJ, Wang DJ, Song W, Shen SM, Ge WH. The effectiveness and safety of liraglutide in treating overweight/obese patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(2):261-73.
89. Nylander M, Frössing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online.* 2017; 35(1):121-7.
90. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Stoment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril.* 2022;118(2):371-81.
91. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):1-11.
92. Beak SA, Heath MM, Small CJ, Morgan DG, Ghatei MA, Taylor AD, et al. Glucagon-like peptide-1 stimulates luteinizing hormone-releasing hormone secretion in a rodent hypothalamic neuronal cell line. *J Clin Invest.* 1998;101(6):1334-41.
93. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, Licchelli B, De Pergola G, Sabbà C, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology.* 2015;3(6):1094-103.

94. Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, Gregoric N, Janez A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect.* 2019;8(3):195-202.
95. La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE, Cannarella R, Aversa A. Sexual and Reproductive Outcomes in Obese Fertile Men with Functional Hypogonadism after Treatment with Liraglutide: Preliminary Results. *J Clin Med.* 2023;12(2):672.
96. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):29-38.
97. Vanderheiden A, Harrison LB, Warshauer JT, Adams-Huet B, Li X, Yuan Q, et al. Mechanisms of Action of Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Treated With High-Dose Insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1798-806.
98. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019;69(6):2414-26.
99. Guo W, Tian W, Lin L, Xu X. Liraglutide or insulin glargine treatments improves hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108487.
100. Frössing S, Nylander M, Chabanova E, Frystyk J, Holst JJ, Kistorp C, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):215-8.
101. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-90.
102. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22.
103. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes.* 2016;6(4):233-42.
104. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-409.
105. Meurot C, Martin C, Sudre L, Breton J, Bougault C, Rattenbach R, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Sci Rep.* 2022;12(1):1567.
106. Meurot C, Jacques C, Martin C, Sudre L, Breton J, Rattenbach R, et al. Targeting the GLP-1/GLP-1R axis to treat osteoarthritis: A new opportunity? *J Orthop Translat.* 2022;32:121-9.
107. Gudbergesen H, Overgaard A, Henriksen M, Wæhrens EE, Bliddal H, Christensen R, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(2):314-23.
108. Mima A. A Narrative Review of Diabetic Kidney Disease: Previous and Current Evidence-Based Therapeutic Approaches. *Adv Ther.* 2022;39(8):3488-500.
109. Mann JFE, Buse JB, Idorn T, Leiter LA, Pratley RE, Rasmussen S, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: Exploratory mediation analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(9):2058-66.
110. Mann JFE, Fonseca VA, Poulter NR, Raz I, Idorn T, Rasmussen S, et al. Safety of Liraglutide in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(4):465-73.
111. Idorn T, Knop FK, Jørgensen MB, Jensen T, Resuli M, Hansen PM, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes and End-Stage Renal Disease: An Investigator-Initiated, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(2):206-13.
112. Vandemark C, Nguyen J, Zhao ZQ. Cardiovascular Protection with a Long-Acting GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide: An Experimental Update. *Molecules.* 2023;28:1369.
113. Verma S, Leiter LL, Mazer CD, Bain SC, Buse J, Marso S, et al. Liraglutide Reduces Cardiovascular Events and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus Independently of Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Statin Use. *Circulation.* 2018;138(15):1605-7.
114. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):734-9.

Semaglutida

115. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:155.
116. Dickson SL, Shirazi RH, Hansson C, Bergquist F, Nissbrandt H, Skibicka KP. The Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Analogue, Exendin-4, Decreases the Rewarding Value of Food: A New Role for Mesolimbic GLP-1 Receptors. *J Neurosci.* 2012;32(14):4812-20.

117. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2023;23(3):754-62.
118. Forbes A, Huff J, Pritchard RI, Godfrey M. Once-Weekly Semaglutide for Weight Management: A Clinical Review. *J Pharm Technol.* 2022;38(4):239-46.
119. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002.
120. Tan H, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022;37(2):65-72.
121. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etmnan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA.* 2023;330(18):1795-7.
122. Semaglutida (Wegovy). [Bula]. Montes Claros: Novo Nordisk; 2024.
123. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10148):637-49.
124. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397:971-84.
125. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(14):1403-13.
126. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults with Overweight or Obesity. The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021.
127. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28(10):2083-91.
128. Perreault L, Davies M, Frias JP, Laursen PN, Lingvay I, Machineni S, et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care.* 2022;45(10):2396-405.
129. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen S, Pietiläinen KH, Muniraju HAK, et al. STEP 10 trial: semaglutide 2.4 mg provided a superior reduction vs placebo in body weight and reversion to normoglycaemia in participants with obesity and prediabetes. In: *European Congress of Obesity, Veneza, maio de 2024.*
130. Meier JJ, Gallwitz B, Giorgino F. Reviews and Novel Clinical Perspectives on Semaglutide: A GLP-1 Receptor Agonist with Both Injectable and Oral Formulations. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:760153.
131. Kosiborod MN, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Khalid U, et al. Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight or obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:468-78.
132. Kennedy C, Hayes P, Salama S, Hennessy M, Federica F. The Effect of Semaglutide on Blood Pressure in Patients without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(3):772.
133. Jensterle M, Ferjan S, Vovk A, Battelino T, Rizzo M, Janež A. Semaglutide reduces fat accumulation in the tongue: A randomized single-blind, pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108935.
134. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2023;120(4):767-93.
135. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021; 384(12):1113-24.
136. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related. 2023;8(6):511-22.
137. Effect of Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Once-weekly Compared to Placebo in Subjects With Obesity and Knee Osteoarthritis. In: *European Congress of Obesity, Veneza, 2024.*
138. Bueno BA, Soler MJ, Perez-Belmonte L, Millan AJ, Ruiz FR, Lucas MDG. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J.* 2022;15(8):1593-600.
139. Heersping H, Aperloo E, Davies M, Dicker D, Kandler K, Rosenstock J, et al. Effects of Semaglutide on Albuminuria and Kidney Function in People With Overweight or Obesity With or Without Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis From the STEP 1, 2, and 3 Trials. *Diabetes Care.* 2023;46(4):801-10.

140. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, Deanfield J, Brown-Frandsen K, Kahn SE, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024.
141. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024.
142. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
143. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32.
144. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *NEJM*. 2023;389(12):1069-84.

Bupropiona/naltrexona

145. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1419-27.
146. Cloridrato de naltrexona, cloridrato de bupropiona (Contrave). Rio de Janeiro: Merck S.A.; 2023. [acesso em junho de 2024]. Disponível em: https://www.merckgroup.com/br-pt/bulario/Contrave_PF_20122021.pdf
147. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-34.
148. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605.
149. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):935-43.
150. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110-20.
151. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12): 4022-9. Erratum in: *Diabetes Care*. 2014;37(2):587.
152. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(1):30-9.
153. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, Erickson J, Guttadauria M, Fujioka K, et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4898-906.
154. Smith SR, Fujioka K, Gupta AK, Billes SK, Burns C, Kim D, et al. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):863-6.
155. Bajaj HS, Burrows M, Blavignac J, Paron E, Camacho F, Gould E, et al. Extended-release naltrexone/bupropion and liver health: pooled, post hoc analysis from four randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:861-5.
156. Halseth A, Shan K, Gilder K, Malone M, Acevedo L, Fujioka K. Quality of life, binge eating and sexual function in participants treated for obesity with sustained release naltrexone/bupropion. *Obes Sci Pract*. 2018;4(2):141-52.
157. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients with Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(10):990-1004.

Tirzepatida

158. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018;18:3-14.
159. Tan TM, Khoo B. Tirzepatide and the new era of twincretins for diabetes. *Lancet*. 2021;398:95-7.
160. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *Obes Metab Syndr*. 2023;32(1):25-45.
161. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.

162. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398(10295):143-55.
163. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-15.
164. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Landó LF, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:583-98.
165. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-24.
166. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-45.
167. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10402):613-26.
168. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11): 2909-18.
169. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(1):38-48.
170. Heise T, DeVries H, Urva S, Li J, Pratt EJ, Thomas MK, et al. Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(5):998-1004.
171. Hankosky E, Wang H, Neff LM. Tirzepatide reduces the predicted risk of developing type 2 diabetes in people with obesity or overweight: Post hoc analysis of the SURMOUNT-1 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(12):3748-56.
172. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022;65(8):1251-61.
173. Forzana I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G, et al. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14631.
174. Tirzepatide reduced sleep apnea severity by up to nearly two-thirds in adults with obstructive sleep apnea (OSA) and obesity. Lilly. [Internet]. [acesso em junho de 2024]. Acesso em: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/tirzepatide-reduced-sleep-apnea-severity-nearly-two-thirds>
175. Gastaldelli A, Cusi K, Landó LF, Bray R, Brouwers B, Rodríguez A, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): A substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(6):393-406.
176. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43:1352-55.
177. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024.
178. Ishii H, Oura T, Takeuchi M. Treatment Satisfaction and Quality of Life with Tirzepatide Versus Dulaglutide Among Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Exploratory Evaluation of the SURPASS J-mono Trial. *Diabetes Ther*. 2023;14(12):2173-83.
179. Heerspink HJ, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:774-85.
180. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022;28:591-8.
181. Smith IG, Goulder MA; Sibutramine Clinical Study 1047 Team. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* 2001;50(6):505-12.

O Quadro 1 apresenta um mapa de cores com um resumo dos principais efeitos das medicações aprovadas para o tratamento da obesidade. Vale a pena ressaltar que o mapa de cores representa a opinião dos autores deste documento sobre as evidências disponíveis, não seguindo nenhum grau específico de recomendação ou nível de evidência.

Quadro 1. Resumo dos principais efeitos das medicações aprovadas para o tratamento da obesidade no Brasil

	Sibutramina 10-15 mg/dia	Orlistate 120 mg 3 x/dia	Liraglutida 3,0 mg/dia	Semaglutida 2,4 mg/sem	*Tirzepatida 10 e 15 mg/sem	Naltrexona/ bupropiona 32/360 mg/dia
Pré-diabetes	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
DM2 (controle glicêmico)	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
Perfil lipídico	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
PA	Amarelo	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Amarelo
SAOS	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
PCOS	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
Hipogonadismo masculino	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
MASLD	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
Doenças osteoarticulares	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
DRC	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
DCV*	Vermelho	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	ECR em andamento	ECR em andamento
IC	Vermelho	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro
Qualidade de vida	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro	Verde-claro

Verde-escuro: ensaios clínicos bem delineados ou revisões sistemáticas/metanálises de ensaio clínico de boa qualidade.

Verde-claro: ensaios clínicos com menor número de participantes, observacionais ou com menor poder estatístico.

Amarelo: ensaios clínicos com evento adverso que merece atenção/cuidado.

Vermelho: ensaios clínicos com evidência de risco para pacientes com alto risco cardiovascular.

Azul: sem estudos disponíveis sobre o tópico ou com estudos com resultado neutro (sem benefício demonstrado).

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; PA: pressão arterial; SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; PCOS: síndrome dos ovários policísticos; MASLD: *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*; DRC: doença renal crônica; DCV: doenças cardiovasculares; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: insuficiência cardíaca.

* Para doenças cardiovasculares, só foram considerados ensaios clínicos randomizados desenhados especificamente para a avaliação de segurança e/ou superioridade nos desfechos cardiovasculares.

Elaborada conforme a opinião dos autores.

***Até julho de 2024, a tirzepatida ainda não recebeu aprovação para o tratamento da obesidade no Brasil. Até esta data, a medicação foi aprovada APENAS para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2.**



ABESO
Associação Brasileira para o
Estudo da Obesidade e da
Síndrome Metabólica



SBEM
Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia