

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA SEMAGLUTIDA COMPARADA À TERAPIA PADRÃO DE MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA PARA TRATAMENTO DO SOBREPESO E OBESIDADE EM ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFICACY AND SAFETY OF SEMAGLUTIDE COMPARED TO STANDARD LIFESTYLE MODIFICATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS: A RAPID REVIEW OF EVIDENCE

FERNANDES-NASCIMENTO, Maria Helha¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²
FERREIRA, Fernanda Pimenta Simon³

1. Terapeuta Ocupacional, doutoranda na Universidade de São Paulo (FMUSP), pesquisadora de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.

2. Fisioterapeuta, Mestre, doutorando na Universidade Federal de Minas Gerais, professor na Universidade Estadual de Goiás, pesquisador de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br ou aurelio.barbosa@ueg.br.

3. Farmacêutica, Doutora na Universidade Federal de Goiás, gerente de Pesquisa e Inovação na Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, fernanda.ferreira@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Semaglutida em dose de 2,4 mg, terapia padrão de modificação do estilo de vida. **Indicação:** Redução e manutenção da massa corporal em adultos não diabéticos pré-obesos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² e <30 kg/m² e com comorbidades (pré-diabetes, hipertensão, dislipidemias, outras que aumentam risco cardiovascular) ou em adultos não diabéticos obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) com ou sem comorbidades. **Pergunta:** O medicamento semaglutida associado à terapia padrão é superior à terapia padrão para promover redução da massa corporal em adultos não diabéticos pré-obesos com comorbidades ou em adultos não diabéticos obesos com ou sem comorbidades? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PUBMED e EMBASE. A qualidade das revisões sistemáticas foi avaliada com a ferramenta AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2). **Resultados:** Foram selecionadas duas revisões sistemáticas que atenderam aos critérios de elegibilidade. **Conclusão:** Evidências de moderada a alta certeza indicam que a semaglutida, quando utilizada em conjunto com a terapia padrão, é mais eficaz do que a terapia padrão sozinha na redução da massa corporal em adultos não diabéticos pré-obesos com comorbidades, assim como em adultos não diabéticos obesos, com ou sem comorbidades. Os eventos adversos mais comuns relacionados à semaglutida são de natureza gastrointestinal, sendo as náuseas e vômitos os mais frequentes.

PALAVRAS CHAVE: Semaglutida; obesidade; sobrepeso; terapia medicamentosa; revisão sistemática.

ABSTRACT

Technology: Semaglutide at a dose of 2.4 mg, standard lifestyle modification therapy. **Indication:** Reduction and maintenance of body mass in non-diabetic pre-obese adults with a body mass index (BMI) ≥ 27 kg/m² and <30 kg/m², and with comorbidities (pre-diabetes, hypertension, dyslipidemias, others that increase cardiovascular risk) or in obese non-diabetic adults (BMI ≥ 30 kg/m²) with or without comorbidities. **Question:** Is the medication semaglutide combined with standard therapy superior to standard therapy alone in promoting body mass reduction in non-diabetic pre-obese adults with comorbidities or in non-diabetic obese adults with or without comorbidities? **Methods:** A bibliographic survey was conducted in the PUBMED and EMBASE databases. The quality of the systematic reviews was assessed with the AMSTAR-2 tool (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews version 2). **Results:** We selected two systematic reviews that met the eligibility criteria. **Conclusion:** Evidence of moderate to high certainty indicates that semaglutide, when used in conjunction with standard therapy, is more effective than standard therapy alone in reducing body mass in non-diabetic pre-obese adults with comorbidities, as well as in non-diabetic obese adults, with or without comorbidities. The most common adverse events related to semaglutide are gastrointestinal events, with nausea and vomiting being the most frequent.

KEYWORDS: Semaglutide; obesity; overweight; drug therapy; systematic review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: Escala “A Measurement Tool to Assess systematic Reviews version 2” para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CiNeMa: *Confidence in Network Meta-Analysis*, ferramenta para avaliação da qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde em meta-análises de rede.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

EAGs: Eventos adversos graves.

ECRs: Ensaios clínicos randomizados.

IMC: Índice de massa corporal.

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RA: Risco absoluto.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RD: *Risk Difference* ou diferença de risco, redução do risco absoluto.

RoB: *Risk of Bias*, ferramenta de avaliação de risco de viés de ensaios clínicos, da Colaboração Cochrane.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RSs: Revisões sistemáticas.

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde¹, existe 1 bilhão de indivíduos com obesidade no planeta, dos quais 650 milhões são adultos. A obesidade representa o quarto fator de risco mais comum para doenças crônicas. Essa tendência continua crescendo, e a OMS prevê que cerca de 167 milhões de pessoas, entre adultos e crianças, estarão em situação de sobrepeso ou obesidade até 2025^{1,2}. Globalmente, a obesidade é mais comum em nações mais ricas da Europa, América do Norte e Oceania, sendo que a prevalência de sobrepeso e obesidade entre os adultos da região europeia chega a quase 60% da população¹. No Brasil, a incidência de obesidade em adultos cresceu 72% nos últimos treze anos, passando de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2018². Além disso, mais de 55,4% da população brasileira apresenta excesso de peso, representando um aumento de 30% em comparação com a taxa de 42,6% registrada em 2006². A obesidade é a principal causa de risco para a incapacidade, contribuindo com 7% do total de anos vividos com limitações de saúde e está associada a mais de 1,2 milhão de mortes anuais, conforme relatório da Organização Mundial da Saúde^{1,3}.

A obesidade é uma condição crônica influenciada pelo acúmulo de tecido adiposo. Esse tecido atua como um reservatório de energia e libera hormônios e citocinas inflamatórias que regulam o apetite e o gasto energético². Além disso, esses compostos afetam a sensibilidade à insulina, a capacidade de oxidação e a absorção de lipídios em diversos tecidos e órgãos. A obesidade é influenciada por uma ampla gama de fatores, que incluem aspectos biológicos, sociais, culturais, comportamentais, de saúde pública e políticos¹. Diversos estudos afirmam que a genética tem influência significativa no desenvolvimento da obesidade, tornando alguns indivíduos mais suscetíveis quando expostos a ambientes desfavoráveis^{1,2,4}. Os principais impactos da obesidade na saúde global afetam múltiplos sistemas do corpo e estão correlacionados com várias condições de saúde crônicas não contagiosas⁵. Essas condições incluem diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares (como ataques cardíacos e derrames), hipertensão, câncer e problemas de saúde mental, como depressão e ansiedade e seus subtipos^{3,5}.

A detecção precoce do excesso de peso e da obesidade é crucial na gestão e prevenção de danos à saúde, incluindo complicações que podem resultar em morbidade e mortalidade. O diagnóstico de

sobrepeso ou obesidade é clinicamente determinado com base na avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC), que é igual ou superior a 25 kg/m². A determinação do ponto de corte para adultos baseia-se na relação entre o IMC e a ocorrência de doenças crônicas ou mortalidade. A classificação adotada pela Organização Mundial da Saúde, conforme padrões internacionais para adultos, é detalhada no quadro 1.

Diversos protocolos compõem as intervenções para controle de peso e obesidade. A Diretriz do Canadá enfatiza que o gerenciamento da obesidade deve começar na atenção primária de forma precoce e destaca a importância de identificar as causas do ganho de peso e as barreiras para o controle do mesmo⁶. A mesma Diretriz associa o aumento de peso a uma variedade de fatores, como diminuição na taxa metabólica, excesso de ingestão de alimentos, ausência ou redução de atividade física, e influências biológicas, psicológicas ou socioeconômicas. O aumento de peso pode ser atribuído a múltiplos fatores, incluindo alterações metabólicas, consumo excessivo de alimentos, falta ou redução de atividade física, bem como influências biológicas, psicológicas e socioeconômicas. Diante disso, as principais recomendações propõem promover estratégias de intervenção centradas no paciente e bem-sucedidas, em vez de focar apenas na redução do peso corpóreo.^{4,6}

Quadro 1. Classificação da massa corporal e obesidade.

IMC (kg/m ²)	Classificação	Grau de obesidade	Risco de doença
<18,5	Magro ou baixo peso	—	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	—	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	—	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
30-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Adaptado: World Health Organization, 2022¹; Brasil, 2020²; Wharton et al. (2020)⁷.

Diretrizes internacionais, incluindo as da organização *Obesity Canada*⁶ e *Obesity in adults: a clinical practice guideline*⁷, destacam quatro abordagens principais e baseadas em evidências para o tratamento da obesidade:

a) **Nutrição e Exercício:** A atividade aeróbica deve ser realizada na maioria dos dias da semana

por 30 a 60 minutos. Além de contribuir para a perda de peso, pode melhorar parâmetros cardio-metabólicos. A terapia nutricional médica é fundamental para o manejo da obesidade, mas geralmente é combinada com outras intervenções.

b) Intervenções Psicológicas e Comportamentais: Orientações aos pacientes para adotarem comportamentos saudáveis e mudanças duradouras na dieta, atividade física e estilo de vida são essenciais.

c) Farmacoterapia: A farmacoterapia é recomendada como tratamento adjuvante para a perda e manutenção de peso quando o tratamento não farmacológico falhar. Medicamentos como sibutramina, liraglutida, orlistate e semaglutida podem aumentar a magnitude da perda de peso.

d) Cirurgia Bariátrica: A cirurgia bariátrica pode ser considerada para pessoas com IMC igual ou superior a 40 kg/m² (obesidade severa) para perda de peso a longo prazo e redução da mortalidade geral ou para IMC igual ou superior a 35 kg/m² com comorbidades.

No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) avaliou os medicamentos orlistate e sibutramina para o tratamento de sobrepeso e obesidade. Ambos foram associados a efeitos adversos de moderados a graves, e sua eficácia foi considerada limitada em relação aos custos, conforme relatórios de 2020^{1,2,3}. A semaglutida é outro medicamento que tem ganhado destaque no tratamento da obesidade devido aos seus efeitos benéficos na perda de peso e no controle da glicose no sangue. Pertencente à classe dos agonistas do receptor de GLP-1 (glucagon-like peptide-1), desempenha um papel importante no controle do apetite e na regulação do metabolismo⁸.

Registro da tecnologia na ANVISA

O medicamento semaglutida é registrado na ANVISA sob o número 117660039 com o nome comercial de Wegovy^{9,10} e é produzido exclusivamente pela indústria Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. É apresentado em várias formas: concentrações 0,68 mg/ml, 1,34 mg/mL, 2,27 mg/mL e 3,2 mg/mL de solução injetável contendo semaglutida para fornecer 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 1,7 mg

e 2,4 mg de substância ativa por dose. A dose plena de 2,4 mg, que deve ser aplicada uma vez por semana, é alcançada com escalonamento ao longo de um período de 16 semanas, com dose inicial de 0,25 miligramas, para reduzir a probabilidade de sintomas gastrointestinais.

Estágio de incorporação ao SUS

O medicamento semaglutida ainda não foi incorporado ao SUS para tratamento de obesidade, nem avaliado pela CONITEC para incorporação.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de tratamento do adulto com sobrepeso e obesidade, elaborado pela CONITEC², estabelece que o Sistema Único de Saúde (SUS) ofereça intervenções não medicamentosas para o tratamento do excesso de peso e da obesidade. Essas intervenções são de modificações no estilo de vida e incluem aconselhamento nutricional para adoção de dieta, aconselhamento fonoaudiológico para mastigação correta, prática de atividade física, apoio psicológico e ações de higiene do sono, entre outras estratégias.

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança de um tratamento combinado de semaglutida e terapia padrão para a redução da massa corporal, comparada à terapia padrão de modificações no estilo de vida, em indivíduos adultos não diabéticos com obesidade ou com pré-obesidade e comorbidades.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

O medicamento semaglutida associado à terapia padrão é superior à terapia padrão para promover redução da massa corporal em adultos não diabéticos pré-obesos com comorbidades ou em adultos não diabéticos obesos com ou sem comorbidades?

P: Indivíduos adultos não diabéticos com comorbidades (pré-diabetes, hipertensão, dislipidemias, outras que aumentam risco cardiovascular) e $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ e $<30 \text{ kg/m}^2$ (pré-obeso) ou em adultos obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) com ou sem comorbidades.

I: Semaglutida

C: Terapia padrão (modificações no estilo de vida, com dieta e prática de exercícios físicos)

O: eficácia (redução da massa corporal total, redução percentual da massa corporal, redução do IMC), e segurança (eventos adversos gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia e vômitos, risco de doenças cardiovasculares).

S: Revisões sistemáticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Esta *overview* de revisões sistemáticas seguiu o protocolo proposto por Silva¹¹.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão foram: estudos de revisões sistemáticas (RSs) com meta-análises de ensaios clínicos que examinaram a eficácia e a segurança da semaglutida associada à terapia padrão, comparada à terapia padrão, para redução da massa corporal em indivíduos adultos não diabéticos com comorbidades (pré-diabetes, hipertensão, dislipidemias, outras que aumentam risco cardiovascular) e $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$ (pré-obeso) ou em adultos não diabéticos obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) com ou sem comorbidades; estudos publicados tão recentemente quanto possível e com a inclusão do maior número de ensaios clínicos randomizados (ECRs) disponíveis na literatura científica. Adicionalmente, foram excluídas revisões sistemáticas em idiomas distintos do inglês, espanhol ou português, assim como estudos com relatos inconsistentes dos resultados dos ensaios clínicos.

Definição da estratégia e realização da busca

Foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados EMBASE e PUBMED. O detalhamento completo da busca com as estratégias empregadas e seus resultados pode ser visto no Quadro 2.

Quadro 2. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base EMBASE	Resultados
#1'semaglutide'/exp OR 'glucagon like peptide 1 [7-37] [8 (2 amino 2 methylpropanoic acid) 26 [6 n [18 [n (17 carboxyheptadecanoyl) gamma glutamy]] 10 oxo 3, 6, 12, 15 tetraoxa 9, 18 diazaoctadecanoyl] lysine] 34 arginine]' OR 'nn 9535' OR 'nn 9924' OR 'nn9535' OR 'nn9924' OR 'nnc 0113 0217' OR 'nnc01130217' OR 'og 217 sc' OR 'og 217sc' OR 'og217sc' OR 'ozempic' OR 'rybelsus' OR 'wegovy' OR 'semaglutide' #2 'obesity'/exp OR 'adipose tissue hyperplasia' OR 'adipositas' OR 'adiposity' OR 'alimentary obesity' OR 'body weight, excess' OR 'corpulency' OR 'fat overload syndrome' OR 'nutritional obesity' OR 'obesitas' OR 'overweight' OR 'obesity' #3 'systematic review'/exp AND 'review, systematic' OR 'systematic review' #1 AND #2 AND #3 = 158	158
Estratégia na base PUBMED	Resultados
((systematic[<i>sb</i>]) AND (semaglutide[Text Word])) AND ((obesity[Text Word]) OR (overweight[Text Word]))	32

Fonte: próprios autores deste artigo.

Seleção das evidências

A pesquisa resultou na identificação de 190 estudos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados três estudos para leitura do texto completo. Ao final, duas RSs^{13,14} atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionadas.

Avaliação da qualidade das evidências

Foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2¹² para avaliar-se a qualidade metodológica dos estudos escolhidos, pois essa escala é recomendada para a avaliação da qualidade de RSs.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências selecionadas

A avaliação da qualidade dos estudos^{13,14} é apresentada no Quadro 3. O Quadro 4 apresenta o resumo analítico das RSs ^{13,14} incluídas.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ¹²																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Qin et al. ¹³	S	S	S	S	S	S	N	SP	S	N	S	S	S	S	S	N	Baixa
Vosoughi et al. ¹⁴	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	Criticamente baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

Quadro 4. Característica das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Qin et al et al. ¹³
Objetivo	Explorar a segurança e eficácia da semaglutida subcutânea 2,4 mg, administrada uma vez por semana em indivíduos não diabéticos com sobrepeso ou obesidade.
Métodos	Busca detalhada nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, clinicaltrials.gov, CNKI e Wanfang. Seis ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo 3962 indivíduos com sobrepeso ou obesidade foram identificados. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada utilizando a ferramenta Rob 2. Além disso, a ferramenta GRADE foi usada para avaliar a credibilidade das evidências. Os desfechos avaliados incluíram mudanças percentuais e absolutas no peso corporal (BW) desde a linha de base, circunferência da cintura (WC), índice de massa corporal (BMI), HbA1c, glicemia de jejum (FPG), proporção de pacientes que alcançaram perda de peso de $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ ou $\geq 20\%$, e eventos adversos (AEs) gastrointestinais (GI AEs), eventos adversos graves (SAEs), eventos adversos que levaram à descontinuação (DAEs), náusea, diarreia, vômito.
Conclusões	A semaglutida subcutânea 2,4 mg, administrada uma vez por semana, pode reduzir de maneira sustentável e eficaz o peso corporal (BW) em indivíduos com sobrepeso ou obesidade que não são diabéticos. Além disso, a meta-análise confirmou que a semaglutida pode melhorar fatores de risco cardio-metabólicos nesses indivíduos.
Limitações	A falta de dados de pacientes reais pode ter levado à superestimação dos efeitos terapêuticos da semaglutida e ao potencial viés de relato. Devido à novidade da terapia de semaglutida para o manejo do peso corporal, o número de artigos incluídos e os tamanhos das amostras foram restritos. Os ensaios envolveram principalmente indivíduos brancos de países ocidentais, indicando a necessidade de pesquisas adicionais com pacientes de diversos contextos raciais e geográficos para validar a durabilidade desses achados. O estudo não explorou o efeito da semaglutida em adolescentes com obesidade, e se a semaglutida é adequada para menores ainda precisa ser investigado.
Evidência	Resultados com confiabilidade baixa (conforme AMSTAR-2) ¹²

Continua na próxima página...

Quadro 4. Continua...

Estudo	Vosoughi et al. ¹⁴
Objetivo	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos de diferentes agonistas do receptor GLP-1 na redução de peso corporal ($\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ em relação ao peso basal) em pessoas com sobrepeso ou obesidade, com ou sem diabetes mellitus tipo 2 (T2DM).
Métodos	<p>Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, totalizando 60 estudos com 24.969 pacientes, com foco em intervenções de pelo menos 12 semanas. As principais métricas avaliadas foram a porcentagem de participantes que alcançaram perdas de peso de 10% e as mudanças médias de peso, além da incidência de eventos adversos levando à descontinuação do tratamento. A qualidade das evidências foi analisada usando a classificação GRADE, enquanto o risco de viés foi examinado com a ferramenta da Cochrane (Rob 2). Para os desfechos, as razões de chances e as diferenças médias foram calculadas via meta-análise usando o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird, e a heterogeneidade foi avaliada pela estatística I^2, indicando heterogeneidade substancial em valores acima de 50%.</p>
Conclusões	<p>A semaglutida em comparação com outros medicamentos, especialmente na dosagem subcutânea de 2,4 mg, foi a mais eficaz entre os medicamentos avaliados.</p> <p>Semaglutida 2,4 mg não somente reduziu o apetite, mas também foi associada a uma perda de peso absoluta média significativa, com a ocorrência de náuseas correlacionando-se com maiores taxas de perda de peso. Semaglutida era associada a maior risco de eventos adversos gastrointestinais (náuseas, vômitos, outros), mas não a maior risco de eventos cardiovasculares.</p>
Limitações	<p>Apenas 37% dos ensaios incluídos relataram perda de peso de $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ ou a porcentagem de perda de peso. A falta de dados agregados de pacientes reduziu a precisão dos resultados dos modelos de regressão e da análise de subgrupos. A análise não considerou diferenças de gênero, idade, região, etnia ou raça como covariáveis. Observou-se heterogeneidade significativa nas proporções de perda de peso de $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$. Além disso, apenas cerca de um terço dos ensaios clínicos randomizados incluídos relatou essas proporções de perda de peso, sugerindo que os resultados devem ser interpretados com cautela.</p>
Evidência	Resultados com confiabilidade criticamente baixa (conforme AMSTAR-2) ¹²

Fonte: os próprios autores deste artigo.

Síntese dos resultados

A revisão sistemática com meta-análise de Qin et al.¹³ teve como objetivo explorar a segurança e a eficácia da semaglutida subcutânea 2,4 mg, administrada uma vez por semana, em indivíduos não diabéticos com sobrepeso ou obesidade. O método incluiu uma busca detalhada em várias bases de dados, tais como PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, clinicaltrials.gov, CNKI e WANFANG. Foram identificados seis ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo 3.962 indivíduos. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando a ferramenta de avaliação de risco de viés Cochrane Rob 2. Os desfechos

incluíram mudanças percentuais e absolutas no peso corporal desde a linha de base, circunferência da cintura, índice de massa corporal (IMC), HbA1c, glicemia de jejum, proporção de pacientes que alcançaram perda de peso de $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ ou $\geq 20\%$ e eventos adversos gastrointestinais, eventos adversos graves, eventos adversos que levaram à descontinuação, náusea, diarreia, vômito e constipação.¹³ Seus principais resultados¹³ estão detalhados na Tabela 2, que sumariza os resultados quantitativos comparando Semaglutida 2,4 mg + modificações no estilo de vida disponíveis no SUS. Os resultados dos desfechos foram classificados como tendo moderada a alta certeza de evidência no GRADE.

Tabela 2. Resumo dos resultados dos desfechos terapêuticos de semaglutida 2,4 mg + terapia padrão *versus* placebo + terapia padrão.

Desfechos	Semaglutida 2,4 mg + TP	Placebo + TP	Efeito relativo [CrI 95%]
Mudança percentual de peso corporal	\bar{x} (DP)= -14,9% (9,5%)	\bar{x} (DP)= -3,1% (9,2%)	MD= -11,8% [-12,7%; -10,7%]
Mudança absoluta de peso corporal	\bar{x} (DP)= -13,5 (9,9) kg	\bar{x} (DP)= -1,3 (9,7) kg	MD= -12,2 kg [-13,3; -11,1]
Mudança absoluta de IMC	\bar{x} (DP)= -5,1 (3,7) kg/m ²	\bar{x} (DP)= -0,6 (4,5) kg/m ²	MD= -4,5 kg/m ² [-4,9; -4,1]
Perda de peso $\geq 5\%$	RA= 86,4%	RA= 37,5%	RD= 48,9% RR= 2,2 [1,8; 2,8]
Perda de peso $\geq 10\%$	RA= 71,9%	RA= 16,4%	RD= 55,5% RR= 4,2 [3,1; 5,7]
Perda de peso $\geq 15\%$	RA= 54,6%	RA= 7,4%	RD= 47,2% RR= 7,1 [4,8; 10,3]
Perda de peso $\geq 20\%$	RA= 34,8%	RA= 2,3%	RD= 32,5% RR= 11,9 [8,3; 16,9]

Legenda: TP = terapia padrão; \bar{x} (DP) = média (desvio padrão). Fonte: Qin et al.¹³

Conforme os resultados expostos na Tabela 2, os efeitos da semaglutida 2,4 mg em combinação com modificações no estilo de vida são significativos para reduzir o peso corporal, se comparados aos efeitos do placebo associado com modificações no estilo de vida no tratamento de adultos com sobrepeso ou obesidade. A mudança percentual média de peso corporal com semaglutida foi de -14,9%, alcançando 15% de redução de peso corporal em aproximadamente 55% do grupo tratado e 10% do peso corporal em 72% dos pacientes.^{13,15}

Esses resultados de percentual de redução do peso corporal têm significância clínica, pois a literatura sugere que:

- a melhora dos triglicerídeos e da pressão arterial sistólica começa com perda de peso de 2 a 5%;
- para a pressão arterial diastólica e colesterol HDL, a melhora começa com perda de peso de 5 a 10%;
- a redução média da perda de peso de 23% do peso inicial com manutenção de média de 16,8% do peso inicial ao final de um período de 10 anos promove uma redução de 29% no risco de morte por qualquer causa em um período de 15 anos de acompanhamento;
- a redução de pelo menos 10% do peso corporal no primeiro ano promove uma diminuição de 21% no risco de eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular) e uma redução de 24% no risco de desfecho de doença cardiovascular secundária em comparação com indivíduos com peso estável ou ganho de peso.¹⁶

Portanto, estima-se que em 55% da população tratada, que alcança 15% de redução do peso corporal inicial em 2 anos de tratamento, se essa perda de peso for mantida em 10 anos, haverá redução de 29% da mortalidade geral em período de 16 anos de acompanhamento. Também haverá redução de 21% da taxa de eventos cardiovasculares em período de 10 anos em 72% da população que alcança redução de 10% do peso corporal inicial.¹⁶ Esses dados sugerem que manter o tratamento por mais 8 anos talvez seja benéfico, caso alcance manutenção do peso perdido, já que a manutenção da perda de peso tem benefícios de redução do risco cardiovascular e do risco de óbito. No entanto, a realização de estudos de ensaio clínico ou estudos de efetividade de mundo real com tratamento com semaglutida por 10 anos é necessária para se verificar a manutenção da perda de peso e os reais efeitos sobre a sobrevida global e sobrevida livre de eventos cardiovasculares.

Os valores de RD e RR indicam uma diferença substancial entre os tratamentos, sugerindo a necessidade de intervenção medicamentosa coadjuvante à terapia padrão para obter resultado de redução do peso corpóreo em obesos. Esses resultados sugerem que a semaglutida pode ser um tratamento eficaz para a perda de peso em indivíduos com obesidade quando combinada com mudanças no estilo de vida.¹³ Este resultado é corroborado pelo ensaio clínico STEP 5¹⁵, que relatou

uma redução de 15,2% no peso corporal do início até a semana 104 (2 anos de tratamento) no grupo da semaglutida, em comparação com 2,6% no grupo placebo, sublinhando a importância de considerar a semaglutida como uma intervenção coadjuvante valiosa no manejo da obesidade.

A RS com meta-análise de Vosoughi et al.¹⁴ investigou os efeitos dos agonistas do receptor GLP-1 na perda de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade. Essa revisão abrangeu ensaios clínicos randomizados (ECRs) controlados por placebo com duração mínima de 12 semanas. Foram incluídos 60 ensaios clínicos com 24.969 pacientes. Desses, 22 ensaios, envolvendo 17.183 pacientes, forneceram dados sobre perda de peso de $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$. As medidas de desfecho primário foram a proporção de participantes que alcançaram 5% de perda de peso, e as secundárias incluíram a proporção que alcançou 10% de perda de peso e a mudança média de peso. Os desfechos relacionados a eventos adversos incluíram a taxa de eventos que levaram à descontinuação do tratamento. O risco de viés foi avaliado por dois revisores utilizando a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane. Detectou-se um alto risco de viés, principalmente nos domínios de dados de desfecho incompletos (14% dos ensaios) e geração de sequência aleatória (3% dos ensaios). No entanto, a RS não avaliou a certeza das evidências através do GRADE ou CiNeMa.¹⁴

Em geral, os resultados indicam que o tratamento de semaglutida 2,4 mg reduziu o apetite e teve como principal efeito colateral as náuseas, sendo este o evento adverso mais comum. No entanto, a náusea foi significativamente associada a uma maior perda absoluta média de peso, em comparação com o placebo. Para cada aumento de uma unidade na diferença de risco de náusea, a perda de peso aumentava em 0,11 kg. Isso sugere que a dose plena (2,4 mg) da semaglutida seja mais eficaz para reduzir a massa corporal que as dosagens menores. Ou seja, apesar de ser um evento adverso, a náusea pode ser um indicador da dosagem eficaz máxima tolerada de agonistas do receptor GLP-1, especialmente na dosagem de 2,4 mg. Para eventos adversos gastrointestinais, a literatura indica intensidade leve a moderada, sendo mais intensos com a semaglutida do que com placebo (82,2% versus 53,9%)¹⁵. Diferentemente dos eventos adversos gastrointestinais, as evidências não apontaram explicitamente riscos cardiovasculares associados ao uso da semaglutida.^{13,14,15}

CONCLUSÃO

Evidências de moderada a alta certeza sugerem que semaglutida, quando associada à terapia padrão, mostra-se superior à terapia padrão isolada para promover redução da massa corporal em adultos não diabéticos pré-obesos com comorbidades, bem como em adultos não diabéticos obesos, com ou sem comorbidades. Os principais eventos adversos de semaglutida são gastrintestinais, principalmente náuseas e vômitos.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Maria Helha, Aurélio e Fernanda não têm vínculo com indústria farmacêutica. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não relatam outras fontes de potencial conflito de interesse.

Aprovação Ética

Não aplicável.

Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. (WHO) WHO. European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>
2. Saúde. BM da. Relatório de Recomendação no. 523: Orlistate para a redução de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade [Internet]. 2020. Available from: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/ReSoc186_orlistate_obesidade_FINAL.pdf
3. Saúde. BM da. Cartilha - Vigitel Brasil 2019 - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Internet]. 2019. Available from: <file:///C:/Users/mariafnascimento/Downloads/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco>

(1).pdf

4. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Mar;6(3):223–36.
5. (OMS) OM de S. Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade [Internet]. 2022. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>
6. Canada O. 5As of Obesity Management. 2013.
7. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Can Med Assoc J.* 2020 Aug;192(31):E875–91.
8. (semaglutida). NNO. ANVISA. Farm. resp: Luciane M. H. Fernandes – CRF/PR n° 6002 [Internet]. 2020. Available from: https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/patients/Bulas-pacientes/2019-06 Ozempic 3.0 mL_ 1.0 mg_Bula do Paciente.pdf
9. ANVISA. AN de VS–. Parecer público de avaliação do medicamento - WEGOVY - aprovação [Internet]. 2014. p. 1–22. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=Wegovy>
10. Medicamentos CC de R do M de. Listas de preços de medicamentos. 2023. p. 74.
11. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Dec;18(1):51.
12. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Dec;7(1):10.
13. Qin W, Yang J, Deng C, Ruan Q, Duan K. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year <sc>STEP</sc> 5 trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2023 Nov;
14. Vosoughi K, Salman Roghani R, Camilleri M. Effects of GLP-1 agonists on proportion of weight loss in obesity with or without diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Obes Med.* 2022 Oct;35:100456.
15. 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 Oct;28(10):2083–91.

16. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep.* 2017 Jun;6(2):187–94.