

LIRAGLUTIDA COMPARADA A TERAPIA PADRÃO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

LIRAGLUTIDE COMPARED TO STANDARD THERAPY FOR THE TREATMENT OF OBESITY: RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE

FERNANDES NASCIMENTO, Maria Helha¹
FERNANDES, Rosângela Mathias²
BARBOSA, Aurélio de Melo³

1. Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, maria.helha@goias.gov.br.
2. Médica com especialização em Clínica Médica, Gastropediatria e Nutrologia, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, rosangela.fernandes@goias.gov.br.
3. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e na Escola de Saúde de Goiás “Cândido Santiago”/SES-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Liraglutida e terapia padrão (modificação no estilo de vida, com dieta e prática regular de exercícios), como opção disponível no Sistema Único de Saúde. **Indicação:** Tratamento da obesidade. **Pergunta:** Liraglutida, comparada à terapia padrão, é mais eficaz e segura para promover redução do peso em pessoas adultas com obesidade? **Métodos:** Revisão rápida de evidências, revisão de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2). **Resultados:** Foi selecionada uma revisão sistemática que atendeu aos critérios de inclusão. **Conclusão:** Liraglutida em dose $\leq 1,8$ mg e em dose $> 1,8$ mg, comparadas a placebo (com terapia padrão) promoveram redução estatisticamente significativa de peso (-2,99 kg e -4,55 kg, respectivamente) e maior risco relativo de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos, com alta certeza de evidência para esses desfechos, além de maior risco relativo de náusea e de vômitos.

Palavras-chave: Liraglutida; Sobrepeso; Obesidade; Resultado do tratamento; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Liraglutide and standard therapy (lifestyle modification, diet and regular exercise), as a option available in the Brazilian Public Health System. **Indication:** Treatment of obesity. **Question:** Is Liraglutide, compared to standard therapy, more effective and safer for weight reduction in obese adults? **Methods:** Rapid review of evidence, overview of systematic reviews, with a bibliographic search in the PUBMED database, using a structured search strategy. The methodological quality of systematic reviews was assessed with AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2). **Results:** A unique systematic review that met the inclusion criteria was selected. **Conclusion:** Liraglutide at a dose ≤ 1.8 mg and at a dose > 1.8 mg, compared to placebo (and standard therapy) induced statistically significant weight reduction (-2.99 kg and -4.55 kg, respectively) and greater relative risk of treatment discontinuation due to adverse effects, with high certainty of evidence, and greater relative risk of nausea and vomiting.

Keywords: Liraglutide; Overweight; Obesity; Treatment Outcome; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: Escala “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ATS: avaliação de tecnologias em saúde.

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*

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

DALYs: Disability Adjusted Life Years ou anos de vida ajustados por incapacidade

EA's: Eventos adversos

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

EUA: Estados Unidos da América

FDA: Food and Drug Administration

GLP-1: receptor do peptídeo-1 de glucagon

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

IMC: Índice de Massa Corpórea.

MD: *Mean difference* ou diferença média.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

OR: *odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

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.*

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RoB: Ferramenta *Risk of Bias*, da Colaboração Cochrane, para avaliar o risco de viés.

RA: risco absoluto.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: Revisão sistemática(s).

SUS: Sistema Único de Saúde

WMD: *Weighted mean difference* ou diferença média ponderada

YLLs: *years of life lost (to due to premature mortality)* ou anos de vida perdidos (devido a morte precoce)

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo aumento da taxa de gordura corporal, com impacto negativo na qualidade de vida¹. Essa condição normalmente é proveniente de consumo excessivo ou inadequado de alimentos². Estimativas indicam que 1,9 bilhão de adultos estão acima do peso, e 600 milhões são obesos em todo o mundo³. De acordo com dados estatísticos a obesidade contribui para 3,9% dos anos de vida perdidos (YLLs) e 3,8% dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) na população e 3,4 milhões de mortes anualmente^{4,3}.

O ganho de peso é associado a ingestão de energia superior àquela gasta pelo organismo para realização das atividades do dia-a-dia⁵. O diagnóstico do quadro de obesidade, é realizado considerando como principal fator o cálculo do IMC, que avalia a relação entre o peso e a altura do indivíduo. A avaliação do IMC revela níveis de obesidade – leve ou grau I (IMC ≥ 30 Kg/m²), moderada ou grau II (IMC ≥ 35 Kg/m²) e grave, mórbida ou grau III (IMC ≥ 40 Kg/m²) – além de sobrepeso (IMC > 25 Kg/m²)^{2,6}.

O sobrepeso está presente em 57,2% e a obesidade em 22,4% dos adultos brasileiros⁷. Esses dados reforçam a necessidade de estratégias eficazes de tratamento, considerando grande o fardo econômico gerado, além de configurar como causas de mortes evitáveis^{6,8}.

Por consequência do excesso de tecido adiposo, o organismo pode desenvolver uma série de doenças secundárias, como: diabetes tipo 2, artrite, apneia, doenças cardiovasculares (dislipidemia, hipertensão), derrame, doença coronariana, problemas respiratórios, e alguns tipos de câncer^{2,6}. Evidências⁵ afirmam que a existência de maior propensão a obesidade está relacionada a indivíduos fisicamente inativos, por não praticar nenhum tipo de atividade física, além da predisposição genética e alimentação com alto valor calórico.

A preocupação com os riscos à saúde associado ao aumento da obesidade tornou-se universal nas últimas décadas. Diferentes tipos intervenções farmacológicas têm sido apresentadas através dos formuladores de políticas de saúde, no tratamento da obesidade e do sobrepeso. Ponderando a necessidade de intervenções robustas, a FDA dos EUA aprovou 5 medicamentos para perda de peso (orlistat, lorcaserina, naltrexona-bupropiona, fentermina-topiramato e liraglutida)^{6,9}.

No Brasil até o momento, existem três medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade: sibutramina, orlistate e liraglutida. De acordo com o Consenso Latino Americano sobre obesidade, o uso de medicamento, sempre associado a terapia padrão (modificação dos hábitos de vida), deve ser considerado somente para pacientes obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) que falharam em tentativa com a terapia padrão, ou para pacientes com sobrepeso (IMC maior que 27 Kg/m^2) e comorbidades, com falha prévia⁹.

A liraglutida, combinada a terapia padrão, é recomendada pela agência inglesa de ATS (NICE)¹¹ como opção terapêutica apenas para casos de obesidade moderada e mórbida em adultos pré-diabéticos, não sendo indicada para casos de obesidade leve ou sobrepeso, mesmo com comorbidades. A agência canadense de ATS (CADTH)¹² não recomenda que o tratamento com liraglutida para obesidade seja reembolsado pelo Sistema de Saúde.

Registro da tecnologia na ANVISA

A liraglutida é registrada na ANVISA como SAXENDA®, sob o número 117660032, sendo solução injetável (via subcutânea) de 6 mg/ml, disponível em sistema de aplicação preenchido com 3 mL cada, que ® pode dispensar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg. A posologia é de 3 mg por dia, mas no início do tratamento a dosagem é escalonada semanalmente de 0,6 em 0,6 mg até atingir a dose indicada, para melhorar a tolerância gastrointestinal. A indicação de SAXENDA® em bula é tratamento de adultos com obesidade (em qualquer grau) ou com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ Kg/m}^2$) e presença de uma comorbidade relacionada ao peso (pré-diabetes, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono). Também há indicação para adolescentes obesos a partir de 12 anos¹³.

Estágio de incorporação ao SUS

A liraglutida ainda não foi avaliada pela CONITEC, nem está incorporada ao SUS.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Ministério da Saúde preconiza que o tratamento do excesso de peso deve seguir o PCDT¹⁴

do sobrepeso e obesidade no adulto, de 2020, e as Diretrizes Gerais para o Tratamento Cirúrgico da Obesidade¹⁵. No PCDT¹⁴ é recomendado apenas terapia padrão não medicamentosa para tratamento do sobrepeso e obesidade, sendo a cirurgia indicada conforme as Diretrizes¹⁵, que recomendam a cirurgia bariátrica para sujeitos com obesidade mórbida ou com obesidade moderada associada a comorbidades, ambos os casos com falha à terapia padrão. Não há indicação, no SUS, de tratamento medicamentoso para obesidade, mesmo para a mórbida.

No PCDT¹⁴, o principal objetivo do tratamento é obter redução de, no mínimo, 10% do peso corporal, considerada como perda de peso bem-sucedida. Ainda, o PCDT¹⁴ afirma que reduções de 5-9% do peso conseguem melhorias significativas da saúde, com redução de fatores de risco para doenças crônicas, mas não resulta em mudança de classificação do estado nutricional do indivíduo.¹⁴

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança do medicamento liraglutida, comparado ao tratamento disponível no SUS (terapia padrão) para o tratamento de obesidade.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

A liraglutida, comparada à terapia padrão (modificação no estilo de vida, com dieta e prática regular de exercícios), é mais eficaz e segura para promover redução do peso em pessoas adultas com obesidade?

P: Adultos obesos e sobrepesos

I: liraglutida (associada a tratamento padrão de modificação no estilo de vida)

C: Terapia padrão, de modificação no estilo de vida (com placebo de liraglutida)

O: perda relativa de peso corporal (perda mínima de 10% do peso, perda mínima de 5% do peso), perda absoluta de peso (em Kg), qualidade de vida, como desfechos de eficácia, taxa de abandono de tratamento devido a eventos adversos e risco de eventos adversos, como desfechos de segurança e tolerabilidade.

S: Revisão sistemática

MATERAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por¹⁶.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) publicadas, as mais recentes possíveis, com meta-análise e resumizando os dados dos desfechos; revisões sistemáticas que incluíssem o maior número possível de ensaios clínicos publicados na literatura, e que estudassem os assuntos indicados no acrônimo PICOS.

Definição da estratégia e realização da busca

A busca foi realizada na base de dados da PubMed, em fevereiro de 2022, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
((systematic[sb]) AND (liraglutide[Text Word])) AND ((obesity[Text Word]) OR (overweight[Text Word]))	24

Fonte: próprios autores

Seleção das evidências

A busca identificou 24 estudos, que foram exportados no formato *Research Information Systems* (RIS), para o Rayyan Systems¹⁷, para triagem com leitura de títulos e resumos. Esta etapa selecionou 3 estudos para leitura completa. Ao final, apenas um estudo foi elegível, considerando os critérios de inclusão estabelecidos.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2¹⁸ para revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta o resumo analítico da revisão sistemática incluída. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Vosoughi et al. ⁸
Objetivo	Avaliar a eficácia e a segurança de medicamentos para tratamento da obesidade
Métodos	Foram incluídos 64 ECRs estudos com n = 27.018 sobre diversos medicamentos, inclusive liraglutida em diferentes dosagens. Foi feita meta-análise de rede, com modelo de efeitos aleatórios para comparação do tratamento ativo com o placebo (associado a terapia padrão), calculando a diferença média (MD) para perda absoluta de peso (desfecho de eficácia) e risco relativo (RR) para desfechos de segurança (eventos adversos) (com intervalo de confiança de 95%). As ferramentas RoB, da Colaboração Cochrane, e GRADE foram utilizadas.
Conclusões	Os resultados apontaram que adultos com obesidade ou sobrepeso podem se beneficiar com o uso de liraglutida para induzir a perda de peso ao longo de pelo menos 12 semanas de tratamento (em média 1 ano de tratamento). Os principais efeitos adversos foram náuseas, vômitos.
Limitações	A análise não corrigiu a quantidade de dados (número de estudos, número de pacientes) para diferentes medicamentos. A análise realizada para avaliar as descontinuações não se ajustou às diferenças nos regimes de escalonamento de dose nos ECR, sendo essa informação crucial para o desfecho. A população estudada nos ECR era majoritariamente de pessoas brancas, sendo que a generalização dos resultados para outras etnias é limitada. Havia presença de incerteza na força das conclusões devido à heterogeneidade substancial. Houve inclusão na meta-análise de medicamentos não disponíveis comercialmente (efpeglenatida e taspoglutida).
Evidência	Confiabilidade/ qualidade muito baixa (conforme AMSTAR-2) ¹⁴

Fonte: os próprios autores.

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

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

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

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

A RS⁸ foi considerada como de muito baixa confiabilidade ou qualidade na avaliação pela ferramenta AMSTAR-2. Os revisores utilizaram as ferramentas RoB, da Colaboração Cochrane, para avaliar o risco de viés de cada ECR incluído e GRADE, para avaliar a certeza das evidências. O estudo⁸ incluiu 64 ECR, com 27.018 participantes obesos ou acima do peso com ou sem diabetes, e estudaram os efeitos de 7 medicamentos agonistas ou análogos de GLP-1 (exenatida, dulaglutida, liraglutida, semaglutida, lixisenatida, efpeglenatida, taspoglutida), comparados placebo associado a terapia padrão (modificação no estilo de vida com dieta e prática regular de exercícios físicos). Foram feitas meta-análises de comparações diretas e indiretas, que avaliaram o efeito de perda de peso e risco relativo de EA's. O principal resultado para eficácia nas meta-análises realizadas foi perda absoluta de peso, não sendo feitas análises para perda relativa de peso (perda mínima de 5% ou de 10% do peso corporal) ou qualidade de vida, que eram desfechos de interesse para esta revisão rápida.

Nos ECR incluídos, 57,4% dos participantes eram do sexo feminino (amplitude de 19,8% a 81,5%) e 74,9% eram de raça branca (amplitude de 36,6% -100%). A idade média na randomização foi de 55,1 anos (amplitude de 37 a 65,8 anos). Do mesmo modo, na randomização a mediana do peso médio foi de 94,3 kg (intervalo interquartilico de 90,5 a 100kg) nos grupos placebo e 95,3 kg (intervalo interquartilico de 92,1 a 100,5kg) nos grupos de tratamento ativo, a mediana do IMC foi de 32,9 kg/m² (intervalo interquartilico de 31,9 a 35kg/m²) nos grupos placebo e 33,1 kg/m² (intervalo interquartilico de 32 a 34,4 kg/m²) nos grupos de tratamento ativo. O tempo de seguimento variou de 12 a 160 semanas, com mediana de 26 semanas (intervalo interquartilico de 20-30 semanas).⁸

A RS⁸ informa que incluiu 9 ECR (n= 4.998 participantes) que avaliaram o efeito de liraglutida em pacientes obesos ou com sobrepeso não diabéticos. Segundo os revisores, esses ensaios clínicos tinham moderado a baixo risco de viés era de baixo a moderado. A liraglutida foi estudada em duas dosagens: $\leq 1,8$ mg ou $>1,8$ mg.⁸

No principal desfecho de eficácia, as análises mostraram uma redução estatisticamente significativa de peso, quando se compara liraglutida à terapia padrão (com placebo), em pacientes diabéticos (dose $\leq 1,8$ mg: WMD= -2,61 kg [-3,30; -1,93] IC95%, 17 ECR; dose $>1,8$ mg: WMD= -4,00 kg [-5,32; -2,68] IC95%, 1 ECR; alta certeza de evidência no GRADE) e em não diabéticos (dose $\leq 1,8$ mg: WMD= -2,99 kg [-4,11; -1,86] IC95%, 2 ECR, $i^2 = 30\%$, baixa heterogeneidade; dose $>1,8$ mg: WMD= -4,55 kg [-5,39; -3,72] IC95%, 8 ECR, $i^2 = 72\%$, alta heterogeneidade; alta certeza de evidência no GRADE).

Estes achados corroboram com outra RS¹⁹, que afirmou que a liraglutida 3,0 mg uma vez ao dia é superior ao placebo, pois tem maior proporção de pacientes obesos não diabéticos com perda de mais de 5% do peso corporal (OR= 5,46 [3,57; 8,34] IC95%, risco absoluto de 62,9% no grupo liraglutida, risco absoluto de 26,3% no grupo controle, $i^2 = 67\%$, alta heterogeneidade) e de perda absoluta de peso (MD= -5,52 kg [-5,93; -5,11] IC95%; $i^2 = 0\%$, baixa heterogeneidade).

Conforme um estudo em 2017²⁰, a liraglutida é um medicamento dependente da dose, sendo a dosagem de 1,8 mg aprovada para o tratamento de pacientes diabéticos, enquanto que para a redução de peso são indicadas doses maiores que 3 mg. A RS⁸ demonstrou que essa dose de 3 mg era a que promovia maior perda absoluta de peso.

Um grande ECR^{21,22} estudou dos efeitos da liraglutida (na dose de 3 mg) em pessoas não diabéticas, com pré-diabetes, obesas ou com sobrepeso (e comorbidades). Ele foi revisado na RS⁸ incluída nesta revisão rápida e na supracitada RS¹⁹ de 2019. O ECR foi publicado em dois artigos, o primeiro artigo²¹ apresenta os resultados de 56 semanas de tratamento, o segundo artigo²² apresenta resultados de 160 semanas de tratamento.

O primeiro artigo²¹ do ECR relata que, após 56 semanas de tratamento: RA= 63,2% no grupo

tratado com liraglutida e RA= 27,1% no grupo placebo de obter redução de, pelo menos, 5% do peso corporal (OR= 4,8 [4,1; 5,6] IC95%; RR= 2,3 [2,1; 2,6] IC95%); RA= 33,1% no grupo da liraglutida e RA= 10,6% no grupo placebo de alcançar redução de, pelo menos, 10% do peso corporal (OR= 4,3 [3,5; 5,3] IC95%; RR= 3,1 [2,6; 3,7] IC95%); no grupo da liraglutida a redução percentual média do peso corporal foi de média (desvio padrão)= -8,0% (6,7%) e no grupo placebo foi de média (desvio padrão)= -2,6% (5,7%), com uma MD= -5,4% ([-5,8; -5,0] IC95%) entre a liraglutida e placebo.²¹

O segundo artigo²² do ECR apresenta resultados de 160 semanas de tratamento: RA= 49,6% no grupo tratado com liraglutida e RA= 23,7% no grupo placebo manteve redução de, pelo menos, 5% do peso corporal (OR= 3,2 [2,6; 3,9] IC95%; RR= 2,1 [1,8; 2,4] IC95%); RA= 24,8% no grupo da liraglutida e RA= 9,9% no grupo placebo manteve redução de, pelo menos, 10% do peso corporal (OR= 3,1 [2,3; 4,1] IC95%; RR= 2,5 [2,0; 3,2] IC95%); no grupo da liraglutida a redução percentual média do peso corporal foi de média (desvio padrão)= -6,1% (7,3%) e no grupo placebo foi de média (desvio padrão)= -1,9% (6,3%), com uma MD= -4,3% ([-4,9; -3,7] IC95%) entre a liraglutida e placebo. Observa-se que entre os 63,2% dos pacientes no grupo da liraglutida que alcançaram redução ao menos de 5% do peso corporal, cerca de 13,6% não mantiveram esse resultado após 160 semanas de tratamento. Já entre os 33,1% tratados com liraglutida que tiveram redução ao menos de 10% do peso corporal, 8,3% não mantivera o resultado após 160 semanas de tratamento. Assim, os dados do ECR²² sugerem que 20% a 25% dos pacientes que obtiverem benefício de perda de peso no primeiro ano de tratamento, não mantêm esses resultados alcançados, mesmo tratando por 3 anos com liraglutida. Salienta-se, ainda, que no principal desfecho de eficácia a ser alcançado, conforme o PCDT¹⁴ do Ministério da Saúde, que é redução de pelo menos 10% do peso corporal, a liraglutida obtém resultado para apenas 1/3 dos pacientes tratados, em 1 ano de tratamento, e para apenas ¼ dos pacientes, em 3 anos de tratamento, indicando que estender o tratamento com liraglutida a longo prazo não é interessante para uma parcela dos pacientes tratados.

Conforme a RS⁸ incluída nesta revisão rápida, no grupo da liraglutida com dose de 3 mg, comparado ao grupo controle (terapia padrão associada placebo), era maior: o risco de

descontinuação do tratamento devido a EA's (RR= 2,32 [1,49; 3,36] IC95%); risco de náuseas (RR= 2,62 [2,37; 2,90] IC95%); e risco de vômitos (RR= 3,62 [2,88; 4,55] IC95%).

O primeiro artigo²¹ do grande ECR anteriormente citado relata que os sintomas de náusea e vômitos ocorreram principalmente nas primeiras 4 a 8 semanas após início do tratamento. Os sintomas gastrointestinais, que eram leves a moderados, eram os principais EA's que provocavam descontinuação do tratamento: 6,4% do grupo da liraglutida e 0,7% do grupo controle abandonaram o tratamento devido a eventos gastrointestinais.

Também, os pacientes tratados com liraglutida tinha maior risco de transtornos de vesícula biliar (colelitíase e colecistite, RA= 2,9 eventos por 100 pessoas-ano) e de pancreatite (geralmente leve, RA= 0,3 eventos por 100 pessoas-ano) que aqueles tratados com placebo e terapia padrão (colelitíase e colecistite, RA= 1,2 eventos por 100 pessoas-ano; pancreatite, RA= 0,1 eventos por 100 pessoas-ano), sendo esse risco ao longo de 3 anos de tratamento.²²

Outro ensaio clínico²³, com dose de liraglutida de 3 mg, mostrou que 48% dos pacientes relataram alguma náusea, e 13% apresentaram vômitos, embora apenas 4% relataram desistência do tratamento devido a EA's, sugerindo que, apesar dos desconfortos presentes, os benefícios terapêuticos ultrapassam os malefícios²³. É recomendado que, na ocorrência de EA's que comprometam a segurança ou tolerabilidade em qualquer momento do tratamento, a medicação deve ser descontinuada e substituída por abordagens alternativas de tratamento².

Um consenso²⁴ de manejo de pré-diabetes e diabetes tipo II dos EUA afirma que a farmacoterapia deve alcançar pelo menos 5% de redução de peso corporal após 3 meses de tratamento, devendo ser descontinuada se não atingir esse resultado.

Diretrizes clínicas²⁵ dos EUA, publicada em 2020, enfatiza que: o controle de peso a longo prazo inclui tanto a perda de peso inicial, quanto a manutenção da redução de peso; à medida que os pacientes recuperam o peso quando os medicamentos são descontinuados, muitos pacientes podem precisar de farmacoterapia de longo prazo, sendo importante que haja a oferta de uma intervenção abrangente de modificação do estilo de vida para a manutenção do peso; o uso prolongado de medicamentos para manutenção do peso pode ser desafiador,

devido à potencial ocorrência de eventos adversos e consequente alta descontinuação de medicamentos. Entretanto, nessas diretrizes²⁵ não há uma recomendação de quanto tempo a farmacoterapia deve ser realizada para a manutenção da perda de peso.

Também a agência inglesa de ATS (NICE)¹¹ sugere que o tratamento de obesidade deve ser contínuo, visto que é uma condição crônica, mas afirma que os serviços ingleses especializados em manejo da obesidade fazem o tratamento por, no máximo, dois anos. Assim, recomenda o tratamento com liraglutida por dois anos para os casos que alcançam resultados eficazes¹¹.

CONCLUSÃO

As evidências da RS selecionada, com alta certeza de evidência, indicam que liraglutida associada à terapia padrão de modificação do estilo de vida (dieta e prática de exercícios físicos), quando comparada à terapia padrão: é mais eficaz para promover perda de peso corporal; tem maior risco de eventos adversos gastrointestinais, principalmente vômitos e náuseas; apresenta maior risco de descontinuação terapêutica, principalmente devido aos eventos adversos gastrointestinais.

Os dados de um grande ensaio clínico sugerem que apenas parte da população obesa ou acima do peso se beneficia mais com o tratamento associado de liraglutida (dose de 3 mg) e terapia padrão que com o tratamento apenas com terapia padrão, alcançando redução de mais de 5% do peso corporal em 2/3 dos casos e de mais de 10% do peso corporal em 1/3 dos casos, com um ano de tratamento. Se o tratamento for prolongado por 3 anos, metade da população tratada mantém a perda de mais de 5% do peso corporal e ¼ mantém a redução de mais de 10% do peso corporal. Ainda, o tratamento com liraglutida possui maior risco de doenças biliares e pancreatite, apesar do risco absoluto ser muito baixo.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os 3 autores (Maria Helha, Rosângela e Aurélio) não têm vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participam de projetos de pesquisa de

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

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of Consultation., a World Health Organization [Internet]. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284. Geneva; 2000. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*. 2014 Jun;129(25_suppl_2).
3. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2014 Aug;384(9945):766–81. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60460-8)
5. Ministério da Saúde (BR). Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2016. Available from: <http://189.28.128.100/dab/docs>
6. 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 Jun;315(22):2424–34.
7. Ministério da Saúde (BR). VIGITEL Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/@@download/file/vigitel-brasil-20>
8. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, Khoshbin K, Prokop LJ, Davitkov P, et al. Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Dec;42:101213.
9. NICE - National Institute for Clinical Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>

10. ABESO - Associação Brasileira para o estudo da obesidade e síndrome metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. In: 4 ed são paulo. 2016.
11. NICE - National Institute for Clinical Health and Care Excellence. Liraglutide for managing overweight and obesity [Internet]. London; 2020 Dec [cited 2022 Jul 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta664>
12. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation Liraglutide (Saxenda) [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 Jul 22]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0668_Saxenda - CADTH Final Rec KT_BF_KT-pw.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0668_Saxenda_-_CADTH_Final_Rec_KT_BF_KT-pw.pdf)
13. Novo Nordisk. Saxenda ® liraglutida: Bula Profissional de Saúde [Internet]. São Paulo: Novo Nordisk; 2022 [cited 2022 Jul 22]. p. 1–39. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=117660032>
14. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em Adultos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20201113_PCDT_Sobrepeso_e_Obesidade_em_Adultos_29_10_2020_Final.pdf
15. Ministério da Saúde (BR). Portaria n. 425, de 19 de Março de 2013. Anexo I: Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós-cirurgia bariátrica. Diário of da União [Internet]. 2013;71(1):59. Available from: http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2016-07/portaria-425-de-19_03_13.pdf
16. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016 Dec;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
18. Shea BJ Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. GJM. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2017;7.
19. Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. Afr Health Sci. 2019 Sep;19(3):2591–9.
20. Jensterle M, Kravos NA, Goričar K, Janez A. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. BMC Endocr Disord. 2017 Dec;17(1):5.
21. 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* [Internet]. 2015 Jul 2 [cited 2022 Jul 27];373(1):11–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1411892>

22. Le Roux CW, Astrup AV, 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* [Internet]. 2017 Apr 8 [cited 2022 Jul 27];389(10077):1399–409. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

23. Lean MEJ, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes*. 2014 May;38(5):689–97.

24. American Diabetes Association. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jul 28];45(Supplement_1):S113–24. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc22-S008>

25. United States Department of Veterans Affairs. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Overweight and Obesity [Internet]. Washington DC: U.S. Department of Veterans Affairs; 2020 [cited 2022 Jul 28]. 1–147 p. Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/obesity/VADoDObesityCPGFinal5087242020.pdf>