

DOCUMENTO PRINCIPAL

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

LIRAGLUTIDA 3MG (SAXENDA®) PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM OBESIDADE E IMC ACIMA DE 35KG/M², PRÉ-DIABETES E ALTO RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

Outubro 2022

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	6
Lista de Figuras	9
Lista de Abreviaturas	11
Resumo executivo	12
1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Escopo.....	15
1.2. Caracterização da doença: a obesidade como doença metabólica multifatorial	15
1.2.1. Fisiopatologia e fatores de risco	16
1.2.2. Prevalência da obesidade no mundo	17
1.2.3. Prevalência da obesidade no Brasil.....	18
1.2.4. Impacto da obesidade na saúde e na qualidade de vida do paciente	21
1.3. Caracterização do tratamento e comparadores.....	32
1.3.1. Tratamento atual da obesidade.....	32
1.3.2. Liraglutida (Saxenda®)	42
1.3.3. Considerações sobre a cirurgia bariátrica como comparador potencial	49
2. Revisão Sistemática.....	56
2.1. Objetivo	56
2.2. Metodologia	56
2.2.1. Definições gerais.....	56
2.2.2. Estratégias de busca	56
2.2.3. Seleção e avaliação dos estudos	57
2.2.4. Análise dos dados	58
2.2.5. Avaliação do risco de viés e qualidade da evidência	58
2.3. Resultados.....	59
2.3.1. Seleção e inclusão de estudos	59

2.3.2.	Descrição dos estudos incluídos	60
2.3.3.	Descrição das publicações incluídas.....	63
2.3.4.	Risco de viés dos estudos incluídos e qualidade da evidência	93
3.	Análise de custo-efetividade.....	98
3.1.	Objetivo	98
3.2.	Premissas gerais	98
3.3.	População-alvo	98
3.4.	Análise post-hoc	98
3.4.1.	Seleção do subgrupo.....	100
3.5.	Estrutura do modelo	100
3.6.	Intervenção e comparadores.....	105
3.7.	Parâmetros clínicos e variáveis.....	106
3.7.1.	Parâmetros relacionados às características basais da coorte.	106
3.7.2.	Parâmetros relacionados à eficácia e segurança do tratamento	106
3.7.3.	Extrapolação dos parâmetros de eficácia para desfechos clínicos	111
3.7.4.	Valores de utilidade aplicados no modelo	122
3.7.5.	Custos	126
3.8.	Análise de sensibilidade	131
3.9.	Resultados.....	132
3.9.1.	Caso-base	132
3.9.2.	Análise de cenários	133
3.9.3.	Análise de sensibilidade univariada	135
3.9.4.	Análise de sensibilidade probabilística	135
3.10.	Conclusão.....	137
4.	Análise de impacto orçamentário	138
4.1.	Objetivo	138
4.2.	Metodologia.....	138
4.2.1.	Distribuição de mercado	138

4.2.2. Estimativa da população-alvo.....	138
4.2.3. Custos	141
4.3. Resultados.....	142
4.3.1. Cenário base.....	142
4.3.2. Cenário de implementação lenta.....	144
4.3.3. Cenário de implementação rápida.....	146
4.4. Conclusão.....	148
5. Recomendações de outras agências de avaliação de tecnologia em saúde	149
6. Considerações finais.....	151
Referências	152
ANEXO 1. Bula de liraglutida (Saxenda®)	165
APÊNDICE A.....	181
APÊNDICE B.....	193
APÊNDICE C.....	198

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da obesidade de acordo com o IMC.....	15
Tabela 2. Comorbidades associadas à obesidade.	21
Tabela 3. Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes mellitus	21
Tabela 4. Critérios de gravidade da apneia obstrutiva do sono.....	24
Tabela 5. Custos totais de doenças associadas ao sobrepeso e obesidade e estimativa da parcela atribuída aos mesmos.	30
Tabela 6. Custo anual ao SUS de doenças associadas à obesidade de acordo com diferentes grupos de doenças.	30
Tabela 7. Custo direto do tratamento de doenças não transmissíveis atribuíveis a sobrepeso e obesidade no Brasil em 2019.	32
Tabela 8. Resumo das características dos principais medicamentos indicados para o tratamento da obesidade.....	38
Tabela 9. Cronograma de escalonamento da dose de liraglutida (Saxenda®) ⁶⁷	45
Tabela 10. Principais características do programa SCALE.....	48
Tabela 11. População brasileira estimada por sexo para os anos de 2023 a 2027.....	51
Tabela 12. População-alvo estimada em 5 anos.....	52
Tabela 13. Autorizações de Internação Hospitalar para cirurgia bariátrica aprovadas.....	52
Tabela 14. Estimativa da fração da população-alvo que potencialmente seria submetida a cirurgia bariátrica em 5 anos.....	53
Tabela 15. Tempo de médio de espera em fila para cirurgia bariátrica no estado de São Paulo.....	54
Tabela 16. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.....	56
Tabela 17. Estratégia de busca.....	57
Tabela 18. Síntese das características do estudo <i>SCALE Obesity and Prediabetes</i> avaliando a Saxenda (liraglutida 3mg) em pacientes adultos com obesidade e sem diabetes.....	63
Tabela 19. Características dos indivíduos incluídos na linha de base (n = 3.731).....	64
Tabela 20. Mudanças nos desfechos primários e fatores de risco cardiometabólicos entre a linha de base e a 56ª semana.	66
Tabela 21. Frequência de Eventos Adversos e Eventos Adversos Graves	73
Tabela 22. Mudança no peso corporal e parâmetros de controle glicêmico após 160 semanas por categorias de IMC na linha de base.	80
Tabela 23: Dados demográficos e características de linha de base para indivíduos sem diabetes, por IMC de linha de base 27 a <35 e ≥ 35 kg/m ²	86

Tabela 24. Efeitos do tratamento da liraglutida 3 mg para desfechos de eficácia em indivíduos sem diabetes, por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m ²)	88
Tabela 25. Categorias de perda de peso em jejum (liraglutida 3,0 mg vs placebo), em indivíduos sem diabetes, por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m ²)	89
Tabela 26: Segurança da liraglutida 3 mg em indivíduos sem diabetes, por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m ²)	91
Tabela 27. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com aplicação da ferramenta GRADE	95
Tabela 28. Presença de critérios para alto risco cardiovascular para pacientes com IMC ≥ 35 kg/m ² e pré-diabetes no estudo <i>SCALE Obesity and Prediabetes</i>	100
Tabela 29. Características basais dos pacientes da coorte (n=802)	106
Tabela 30. Parâmetros de eficácia do tratamento aplicados na análise de caso base para avaliação econômica obtidos no estudo <i>SCALE Obesity and Prediabetes</i>	109
Tabela 31. Parâmetros de eficácia para cirurgia bariátrica e taxa de fatalidade	110
Tabela 32. Cirurgias bariátricas por tipo de técnica	110
Tabela 33. Prevalência de apneia do sono por nível de IMC	114
Tabela 34. Inputs clínicos para calibração dos desfechos cardiovasculares compostos	116
Tabela 35. Funções de risco para artroplastia total de joelho dependente de IMC	117
Tabela 36. Estatística de mortalidade por causa base – Homens	121
Tabela 37. Estatística de mortalidade por causa base – Mulheres	121
Tabela 38. Probabilidade de óbito de eventos e estados de saúde	122
Tabela 39. Probabilidade de óbito de estados com câncer considerados em análise de cenário	122
Tabela 40. Coeficientes para ajuste de utilidade basal dependente de IMC em função da idade ¹⁶⁷	124
Tabela 41. Desutilidade para eventos agudos	125
Tabela 42. Desutilidade para consequências em longo prazo (aplicadas aos estados de saúde)	126
Tabela 43. Custo anual com tratamentos para obesidade e DM2	127
Tabela 44. Custo com eventos agudos	127
Tabela 45. Custos anuais em estados de saúde	129
Tabela 46. Custo eventos adversos (incluído em análise de cenário)	131
Tabela 47. Resultados caso base	132
Tabela 48. Detalhamento dos custos do modelo no caso base	132
Tabela 49. Total de eventos em uma coorte de 10.000 pacientes em um horizonte temporal de 40 anos	132
Tabela 50. Proporção de pacientes no estado de saúde ao final do horizonte temporal de 40 anos	133
Tabela 51. Análises de cenário	134

Tabela 52. Cenários de distribuição de mercado para liraglutida 3,0mg.....	138
Tabela 53. População brasileira estimada por sexo para os anos de 2023 a 2027.....	139
Tabela 54. População-alvo estimada em 5 anos.....	139
Tabela 55. População-alvo estimada em 5 anos considerando cobertura SUS.....	140
Tabela 56. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano	140
Tabela 57. Estimativa do custo de tratamento com liraglutida 3,0mg	141
Tabela 58. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano (cenário base).....	142
Tabela 59. Impacto orçamentário para liraglutida 3,0mg em 5 anos (cenário base)	143
Tabela 60. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano (cenário implementação lenta)	144
Tabela 61. Impacto orçamentário para liraglutida 3,0mg em 5 anos (cenário implementação lenta)	145
Tabela 62. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano (cenário implementação rápida)	146
Tabela 63. Impacto orçamentário para liraglutida 3,0mg em 5 anos (cenário implementação rápida)	147

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A obesidade como doença multifatorial.	16
Figura 2. Prevalência da obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) entre pessoas com ≥ 18 anos de idade (1975-2016).	18
Figura 3. Prevalência do excesso de peso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) entre pessoas com ≥ 20 anos de idade no Brasil.	19
Figura 4. Percentual de homens (≥ 18 anos) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.	20
Figura 5. Percentual de mulheres (≥ 18 anos) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.	20
Figura 6. Distribuição de fatores de risco cardiovasculares segundo o IMC.	23
Figura 7. Porcentagem ajustada de perda de produtividade e deficiência no trabalho conforme o IMC.	28
Figura 8. Média ajustada de utilização de recursos (número de eventos) nos últimos 6 meses conforme o IMC.	29
Figura 9. Diferença de custo anual (R\$) ajustada conforme o IMC.	29
Figura 10. Fluxograma de atenção – identificação e acolhimento do indivíduo com excesso de peso ou obesidade nos diferentes pontos da rede de atenção.	35
Figura 11. Número de cirurgias bariátricas realizadas ao longo do tempo no Brasil. Fonte: Adaptado de Cazzo et al. (2018) ⁸¹	40
Figura 12. Tendência no reganho de peso de pacientes que realizaram cirurgia bariátrica em relação ao IMC inicial.	41
Figura 13. Intervenções farmacológicas recomendadas de acordo com o percentual de perda de peso e necessidade não atendida no ciclo de tratamento da obesidade no Brasil.	42
Figura 14. Representação estrutural da liraglutida.	43
Figura 15. Mecanismo de ação de liraglutida (Saxenda®).	44
Figura 16. Autorizações de Internação Hospitalar para cirurgia bariátrica aprovadas entre 2015 e 2021.	52
Figura 17. Estimativa da tendência linear de crescimento do número de cirurgias bariátricas no SUS.	53
Figura 18. Fluxograma de seleção de estudos.	60
Figura 19. Desenho do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes.	62
Figura 20. Efeito de liraglutida sobre peso corporal.	68
Figura 21. Alterações no peso corporal após 56 semanas de tratamento, por categorias de IMC.	70

Figura 22. Níveis de liraglutida e glicose durante o teste oral de tolerância à glicose e status glicêmico	71
Figura 23. Alterações no peso corporal [Perda de peso média (%) (A), 5% de perda de peso (B), 10% de perda de peso (C)] após 160 semanas por categorias de IMC na linha de base.....	77
Figura 24. Alterações na hemoglobina glicada após 160 semanas por categorias de IMC na linha de base.	78
Figura 25. Efeitos da liraglutida 3,0 mg na qualidade de vida relacionada a saúde em 160 semanas de seguimento.....	83
Figura 26. Efeitos da liraglutida 3,0 mg no peso corporal em % (A) e em Kg (B), por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m ²)	86
Figura 27. Perda de peso de acordo com as categorias ($\geq 5\%$, $> 10\%$ e $> 15\%$ do peso corporal em 56 semanas) por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m ²).	87
Figura 28. Efeitos da liraglutida 3,0 mg nos desfechos: peso corporal (%) (A), peso corporal (Kg) (B), circunferência abdominal (C), hemoglobina glicada (D), glicemia de jejum (E), pressão arterial (F), qualidade de vida relacionada à saúde (G), por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m ²)	90
Figura 29. Risco de viés dos desfechos co-primários e eventos adversos graves do estudo <i>SCALE Obesity and Prediabetes</i>	95
Figura 30. Desenho esquemático do modelo de Markov	103
Figura 31. Probabilidade anual de DM2 por nível de IMC	112
Figura 32. Probabilidade anual de evento cardiovascular para pacientes com tolerância normal à glicose ou pré-diabetes	116
Figura 33. Probabilidade anual de artroplastia total de joelho por nível de IMC.....	118
Figura 34. Probabilidade anual de câncer por tipo em função do incremento de IMC (usado em análise de cenário)	119
Figura 35. Relação estimada entre utilidade e IMC	124
Figura 36. Gráfico de tornado para análise de sensibilidade univariada	135
Figura 37. Gráfico de dispersão para análise de sensibilidade probabilística.....	136
Figura 38. Curva de aceitabilidade de liraglutida 3,0mg em comparação com dieta e exercício.....	137

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AIT	Acidente isquêmico transitório
ANCOVA	Análise de covariância
AVC	Acidente vascular cerebral
BOCF	<i>Baseline observation carried forward</i> – imputação do valor basal
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COM	<i>Core Obesity Model</i>
CTFPHC	<i>Canadian Task Force on Preventive Health</i>
DCV	Doença cardiovascular
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio padrão
EA	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
FFN	<i>Fédération Française de Nutrition</i> – Federação Francesa de Nutrição
GLP-1	<i>glucagon-like peptide-1</i> – peptídeo-1 semelhante ao glucagon
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IWQOL-Lite	<i>Impact of weight on quality of life-lite</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LOCF	<i>Last observation carried forward</i> – última observação levada adiante
MCS	<i>Mental component summary</i> – resumo do componente mental do SF-36
ME-MI	Imputações múltiplas pela abordagem de McEvoy
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCS	<i>Physical component summary</i> – resumo do componente físico do SF-36
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RoB 2	<i>Risk of Bias 2 tool</i>
RR	Risco relativo
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCA	Síndrome coronariana aguda
SF-36v2	<i>Short Form-36 Version 2</i>
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade

RESUMO EXECUTIVO

Pedido de incorporação de liraglutida (Saxenda®) em comparação com tratamento convencional para pacientes com obesidade e IMC maior ou igual a 35kg/m², pré-diabetes e de alto risco de doença cardiovascular (DCV) no Sistema Único de Saúde (SUS).

Introdução

A obesidade é definida pelo acúmulo excessivo ou anormal de gordura, que pode prejudicar a saúde de seus portadores. A parcela da população com obesidade no mundo vem crescendo, e sua prevalência triplicou entre 1975 e 2016. Atualmente, no Brasil, mais da metade da população está acima do peso, e aproximadamente 20,3% têm obesidade.

A obesidade é um importante fator de risco para diversas comorbidades, como câncer, doenças cardíacas e diabetes, que são doenças com alto custo de tratamento.

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar, e envolve desde a promoção da alimentação adequada, prescrição dietética do paciente, mudanças no estilo de vida, atividades físicas, podendo também incluir terapia medicamentosa e em casos mais graves a cirurgia bariátrica.

Atualmente, o SUS disponibiliza como tratamento padrão a orientações de dieta e exercício físico, bem como a cirurgia bariátrica para pacientes que possuem indicação para tal. Entretanto, em muitos casos, os pacientes não conseguem obter resultados significativos de perda de peso apenas com dieta e/ou atividade física e, quando há perda de peso, existe muita dificuldade na manutenção do peso atingido. Os pacientes que têm indicação para a cirurgia bariátrica são aqueles com maior grau de obesidade (grau II – 35 < IMC < 40 kg/m² com comorbidade associada ou grau III – IMC ≥ 40 kg/m² mesmo sem comorbidade), sendo que a cirurgia é uma opção de tratamento invasiva com risco de morbidade e mortalidade. Deste modo, apesar dos esforços do Sistema Único de Saúde, reconhecendo esta considerável lacuna terapêutica que antecede o contexto da intervenção cirúrgica, se faz necessário oferecer aos pacientes alternativas que possam ser conjugadas às mudanças de estilo de vida para o controle de peso antes do agravamento da condição.

Resumo sobre a tecnologia

A liraglutida (Saxenda®) é o primeiro análogo de GLP-1 aprovado para o tratamento da obesidade. É indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com IMC ≥ 30 kg/m² ou com IMC ≥ 27 kg/m² na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao excesso de peso, e para adolescentes acima de 12 anos e acima de 60 kg e abaixo de 18 anos com obesidade diagnosticada por um médico.

Resumo das evidências clínicas

Uma revisão sistemática foi conduzida a fim de avaliar o efeito de liraglutida 3,0mg (Saxenda®) em pacientes com obesidade e IMC acima de 35 kg/m², pré-diabetes e de alto risco de DCV em comparação com tratamento convencional baseado em medidas de estilo de vida. Buscas foram realizadas nas principais bases de dados eletrônicas em saúde por estudos indexados até dia 01/12/2021 por estudos indexados nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). De 2.042 referências após remoção de duplicadas, 117 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Nenhuma publicação contemplou especificamente a população-alvo da submissão (IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV). Evidências para essa população específica foram apresentadas para avaliação do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), que resultou na incorporação de liraglutida com a mesma indicação no Reino Unido, em análise de subgrupo considerando pacientes do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* (NCT01272219). Os resultados para essa análise foram utilizados como base para análise econômica. Para revisão sistemática foram incluídas 7 publicações do mesmo estudo. Duas publicações apresentam resultados para o subgrupo de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m². No entanto, para uma descrição mais completa do estudo em questão, as

publicações primárias e de seguimento prolongado para a população completa de análise também foram incluídas.

O estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* (NCT01272219) é um ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico, incluindo pacientes com ao menos 18 anos de idade, IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² com comorbidades (hipertensão e/ou dislipidemia). Os participantes foram randomizados (2:1) para receberem, por 56 semanas, liraglutida a uma dose inicial de 0,6 mg, com aumento semanal de 0,6 até alcançar 3,0 mg, ou placebo associados a aconselhamento sobre estilo de vida (dieta e exercício físico). A randomização dos pacientes foi estratificada por IMC (< 30 kg/m² e ≥ 30 kg/m²) e por presença de pré-diabetes [critérios da *American Diabetes Association* (ADA)] na triagem. Pacientes com pré-diabetes e que completaram 56 semanas de tratamento no seguimento primário seguiram o tratamento alocado até a semana 160, em uma análise pré-especificada com duração de três anos.

Os resultados primários do estudo indicaram superioridade de liraglutida 3,0mg em 1 ano em comparação com placebo na redução do peso corporal [liraglutida vs. placebo: -5,4%, intervalo de confiança (IC) 95% -5,8 a -5,0, $p < 0,001$; -5,6 kg, IC95% -6,0 a -5,1, $p < 0,001$], a qual foi similar entre pacientes com e sem pré-diabetes, além de redução maior no IMC (liraglutida vs. placebo: -2,0, IC95% -2,2 a -1,9, $p < 0,001$). Foi observada melhora no controle glicêmico com redução em hemoglobina glicada, glicemia e insulina em jejum e prevenção de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), com OR de 8,1 (IC95% 2,6 a 25,3) além de melhora em variáveis cardiometabólicas como pressão arterial sistólica (liraglutida vs. placebo: -2,8 mmHg, IC95% -3,56 a -2,09 mmHg, $p < 0,001$) e lipídeos em jejum, incluindo colesterol total (liraglutida vs. placebo: -2,3%, IC95% -3,3% a -1,3%, $p < 0,001$), colesterol de baixa densidade (LDL) (liraglutida vs. placebo: -2,4%, IC95% -4,0 a -0,9%, $p = 0,002$) e colesterol de alta densidade (liraglutida vs. placebo: 1,9%, IC95% 0,7 a 3,0%, $p = 0,001$). A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) também foi melhor no grupo liraglutida 3,0mg em comparação com placebo em 1 ano. Em análise de 3 anos para pacientes com pré-diabetes, foi verificada superioridade de liraglutida para os mesmos desfechos listados. O desfecho principal dessa análise de seguimento prolongado foi a incidência de DM2, a qual foi significativamente menor no grupo liraglutida em comparação com placebo (liraglutida vs. placebo: 2% vs. 6%, HR 0,21, IC95% 0,13 a 0,34, $p < 0,0001$). Liraglutida apresentou bom perfil de segurança, com a maioria dos eventos adversos, majoritariamente gastrointestinais e relacionados à vesícula biliar, apresentando baixa gravidade, tanto em 1 como em 3 anos.

O risco de viés dos quatro desfechos co-primários do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*, reportados em 1 ano e em 3 anos, foram avaliados com a ferramenta RoB 2. O risco de viés global apresentou algumas preocupações para todos os desfechos, devido à mesma avaliação para viés por desvio das intervenções pretendidas e por dados faltantes. Para eventos adversos graves a avaliação também foi de algumas preocupações, apenas por desvio das intervenções pretendidas apresentar algumas preocupações. A qualidade da evidência foi moderada a alta para os desfechos de eficácia e baixa para eventos adversos graves em ambos os tempos de seguimento.

Considerando as publicações que separam os pacientes em subgrupos IMC ≥ 35 kg/m² ou < 35 kg/m², não foram verificadas diferenças no efeito do tratamento ou segurança em função do nível de IMC. Similarmente, os resultados para análise de subgrupo post-hoc para população-alvo dessa submissão, incluindo 802 pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV apresentaram efeitos similares à análise da amostra completa.

Resumo das evidências econômicas

Para avaliar a custo-efetividade de liraglutida em comparação com cuidado usual (incluindo exercício físico e mudança no estilo de vida) para pacientes obesos com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV na perspectiva do Sistema Único de Saúde, foi adaptado um modelo de Markov internacional para o contexto nacional. O modelo incorpora os benefícios clínicos em desfechos intermediários observados no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* com equações de risco para consequências clínicas relacionadas à diabetes, incluindo progressão para DM2, complicações cardiovasculares (síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral, acidente vascular transitório), ortopédicas (artroplastia de joelho) e, em análise de cenário, câncer (endométrio, ovário e cólon). As evidências para o benefício clínico de liraglutida e cuidado usual foram originadas da análise de subgrupo post-hoc mencionada previamente. O modelo considera ciclos de 3 meses no primeiro ano e ciclos anuais posteriores, em um horizonte temporal de 40 anos.

Os resultados do modelo indicam um benefício clínico incremental de 0,050 QALY e 0,021 AVG, a um custo incremental de R\$ 5.959, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 119.799/QALY e R\$ 288.215/AVG. Múltiplas análises de cenário e análise de sensibilidade determinística e probabilística foram conduzidas, demonstrando em todos os cenários um benefício clínico adicional acompanhado de custo incremental.

A análise de impacto orçamentário em 5 anos para incorporação de liraglutida (Saxenda®) foi construída considerando estimativa epidemiológica da população-alvo elegível, com dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 utilizados para estimar a prevalência de brasileiros com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e hipertensão arterial e/ou dislipidemia. Três cenários de distribuição de mercado de liraglutida foram utilizados, o caso-base variando entre 20% e 70% nos 5 anos do modelo. Os outros dois cenários previam adoção lenta (20% a 50%) e outro com adoção rápida (20% a 90%).

Foi estimado um gasto incremental anual de aproximadamente R\$ 489 milhões no primeiro ano a R\$ 2,3 bilhões no quinto ano para tratar um total de 2,1 milhões de pessoas com IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e risco de DCV no cenário base, resultando em um custo incremental acumulado R\$ 9,6 bilhões.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Escopo

Pedido de incorporação de liraglutida 3,0mg (Saxenda®) em comparação com tratamento convencional para pacientes com obesidade e IMC maior ou igual a 35kg/m², pré-diabetes e de alto risco de doença cardiovascular (DCV) no Sistema Único de Saúde (SUS).

1.2. Caracterização da doença: a obesidade como doença metabólica multifatorial

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida pelo acúmulo excessivo ou anormal de gordura, que pode prejudicar a saúde de seus portadores. O índice de massa corporal (IMC) é comumente utilizado para a classificação de sobrepeso e obesidade em pacientes adultos¹. As classificações relacionadas ao peso, de acordo com o IMC, estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação da obesidade de acordo com o IMC.

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

Nota: ABESO, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica; IMC, índice de massa corporal. Fonte: Adaptado de ABESO, 2016².

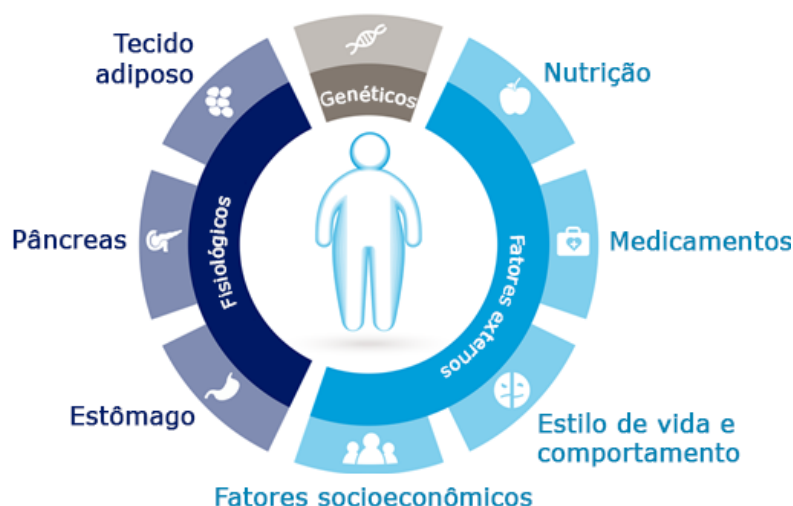
A obesidade é uma doença multifatorial desencadeada por diversos fatores, incluindo estilo de vida não saudável, estresse, sono reduzido, fatores genéticos, infecções, disruptores endócrinos e poluição, que culminam em um desequilíbrio metabólico que caracteriza a doença².

Devido ao crescimento contínuo do número de casos de obesidade, uma vez que sua prevalência atinge níveis epidêmicos, a preocupação médica está voltada para o risco elevado de doenças associadas a essa condição. A obesidade está associada a 195 doenças, a exemplo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), DCV, distúrbios do sono e cânceres, tornando o diagnóstico precoce da obesidade uma ferramenta essencial na prevenção de outras doenças e na identificação de pacientes que podem se beneficiar com a perda de peso³.

1.2.1. Fisiopatologia e fatores de risco

A obesidade, sendo uma doença multifatorial, possui diversos mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia, como fatores genéticos, fisiológicos e externos⁴ (Figura 1).

Figura 1. A obesidade como doença multifatorial.



Fonte: Adaptado de National Cancer Institute, 2022⁵; Jia & Lubetkin, 2005⁶; e National Institutes of Health, 1998⁷.

Os mecanismos metabólicos que fazem parte das disfunções envolvidas na obesidade incluem hormônios como a insulina e peptídeos intestinais como GLP-1, PYY, grelina e colecistoquinina. Esses hormônios e peptídeos – que são responsáveis pelos sinais de fome e saciedade – estão envolvidos no fornecimento de informações nervosas em relação ao estado energético por meio do eixo hormonal-neural^{4, 8}.

Dentre esses hormônios destaca-se o GLP-1, um peptídeo chave cujas principais funções atribuídas são o estímulo da secreção de insulina glicose-dependente, redução do esvaziamento gástrico, melhora da sensibilidade das células das células β -pancreáticas, inibição da liberação de glucagon e controle da sensação de saciedade, suprimindo a ingestão de alimentos e consumo calórico. Em pacientes com obesidade observa-se o comprometimento da ação e do efeito do GLP-1, com aumento do esvaziamento gástrico e diminuição da saciedade⁴.

A obesidade possui múltiplos fatores de risco associados ao seu desenvolvimento, podendo ser o resultado da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais. A influência do ambiente e do estilo de vida urbano moderno, tendo como fatores determinantes a diminuição da realização de atividades físicas e o aumento da ingestão calórica, são estímulos potencializadores da obesidade. Entre os fatores sociais envolvidos na obesidade, observa-se que a doença também está associada a populações economicamente menos favorecidas e com menor nível educacional, nos quais é alto o consumo de alimentos de baixo custo com grande densidade energética².

Diversos fatores genéticos estão associados à obesidade, tendo sido descrita em 24 doenças mendelianas e em 9 tipos de doenças monogênicas não-mendelianas, onde todos os portadores manifestam obesidade precoce na infância, porém a obesidade exclusivamente de origem genética é rara. Já a obesidade comum possui herança poligênica, uma vez que o ganho de peso não é igual quando indivíduos são expostos a dietas hipercalóricas².

Embora a obesidade não seja classificada como um transtorno psiquiátrico, sintomas associados ao estresse como ansiedade, depressão, nervosismo e compulsão alimentar são problemas emocionais frequentes em pacientes com sobrepeso e obesidade. Não se pode descartar, também, o possível impacto dos fatores sociais e a discriminação sofrida pelos indivíduos com obesidade nos problemas emocionais decorrentes do estresse².

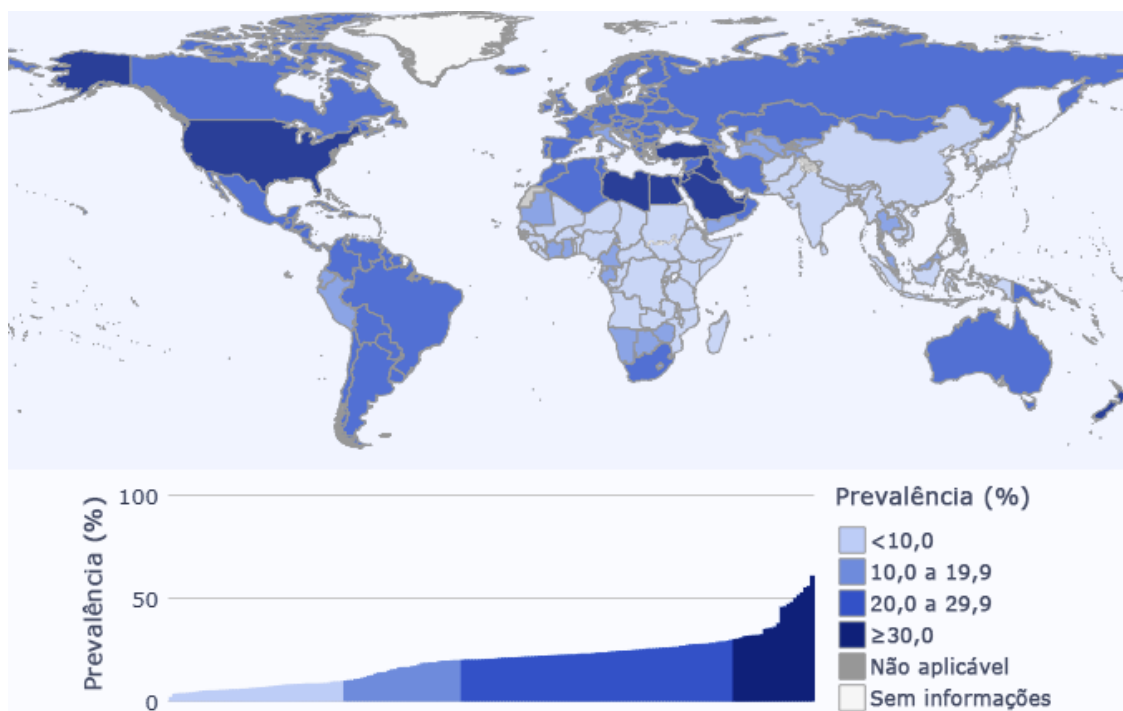
A iatrogenia farmacêutica está relacionada à obesidade, uma vez que a administração de alguns medicamentos, como exemplo, corticoides e alguns antidepressivos, contribui para o aumento de peso em indivíduos mais propensos. Além disso, indivíduos com privação de sono possuem os níveis de leptina e hormônio estimulante da tireoide (TSH) reduzidos, níveis de grelina aumentados e redução da tolerância à glicose, os quais intensificam o apetite e promovem o aumento do risco de obesidade².

Infecções por alguns adenovírus humanos (Ad-36, Ad-37 e Ad-5) promovem o estímulo a enzimas e fatores de transcrição que corroboram para o acúmulo de triglicerídeos e diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros. Outros fatores de risco da obesidade são o ambiente termoneutro (ambiente com temperatura estável a ponto de manter o corpo sem gastar energia além do metabolismo basal, levando a um menor gasto de calorias pelo corpo), idade avançada de gestantes e poluição².

1.2.2. Prevalência da obesidade no mundo

A obesidade em 2016 era realidade em 650 milhões de pessoas com mais de 18 anos, representando 13% da população global (11% homens e 15% mulheres) segundo a OMS¹. Entre os anos de 1975 e 2016, a prevalência global de obesidade quase triplicou. Na população infantil, estima-se que 41 milhões de crianças com menos de 5 anos e 340 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos estão com sobrepeso ou obesidade. A prevalência da obesidade entre crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos cresceu de 4% em 1975 para 18% em 2016¹.

Figura 2. Prevalência da obesidade (IMC $\geq$ 30 kg/m²) entre pessoas com $\geq$ 18 anos de idade (1975-2016).



Nota: IMC, índice de massa corporal; OMS, Organização Mundial da Saúde. Fonte: Adaptado de OMS, 2017¹.

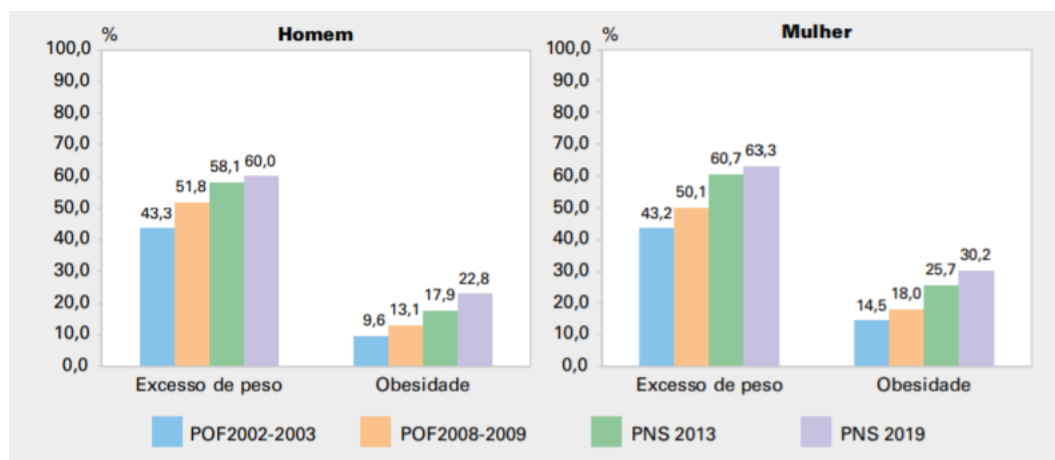
1.2.3. Prevalência da obesidade no Brasil

Em 2020, o IBGE, em parceria com o Ministério da Saúde, divulgou os resultados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) referente a dados de 2019, que teve como objetivo realizar estimativas e monitorar indicadores de saúde em todo o território nacional⁹. Segundo a PNS, 25,9% da população brasileira com idade $\geq$ 18 anos têm obesidade (IMC $>$ 30 kg/m²), que é o equivalente a aproximadamente 41 milhões de pessoas, sendo 21,8% homens e 29,5% mulheres⁹.

Já em relação ao excesso de peso (IMC $>$ 25 kg/m²), o qual também inclui a obesidade, a prevalência em 2019 foi de 60,3%, equivalente a cerca de 96 milhões de pessoas. Assim como na obesidade, o maior percentual foi entre as mulheres, com 62,6% da população feminina afetada versus 57,5% da população masculina⁹.

O excesso de peso no Brasil, de acordo com a PNS, sofreu um incremento para ambos os sexos nos últimos anos. Considerando a população com mais de 20 anos de idade, a prevalência do excesso de peso aumentou entre os homens de 43,3% em 2002-2003 para 60,0% em 2019, e a obesidade de 9,6% para 22,8%. Para a população feminina, o excesso de peso aumentou de 43,2% em 2002-2003 para 63,3% em 2019, enquanto a obesidade aumentou de 14,5% para 30,2% no mesmo período⁹ (Figura 3).

Figura 3. Prevalência do excesso de peso (IMC $\geq$ 25 kg/m²) e obesidade (IMC $\geq$ 30 kg/m²) entre pessoas com $\geq$ 20 anos de idade no Brasil.



Nota: IMC, índice de massa corporal; POF, Pesquisa de Orçamentos Familiares; PNS, Pesquisa Nacional de Saúde. Fonte: Adaptado de PNS, 2019⁹.

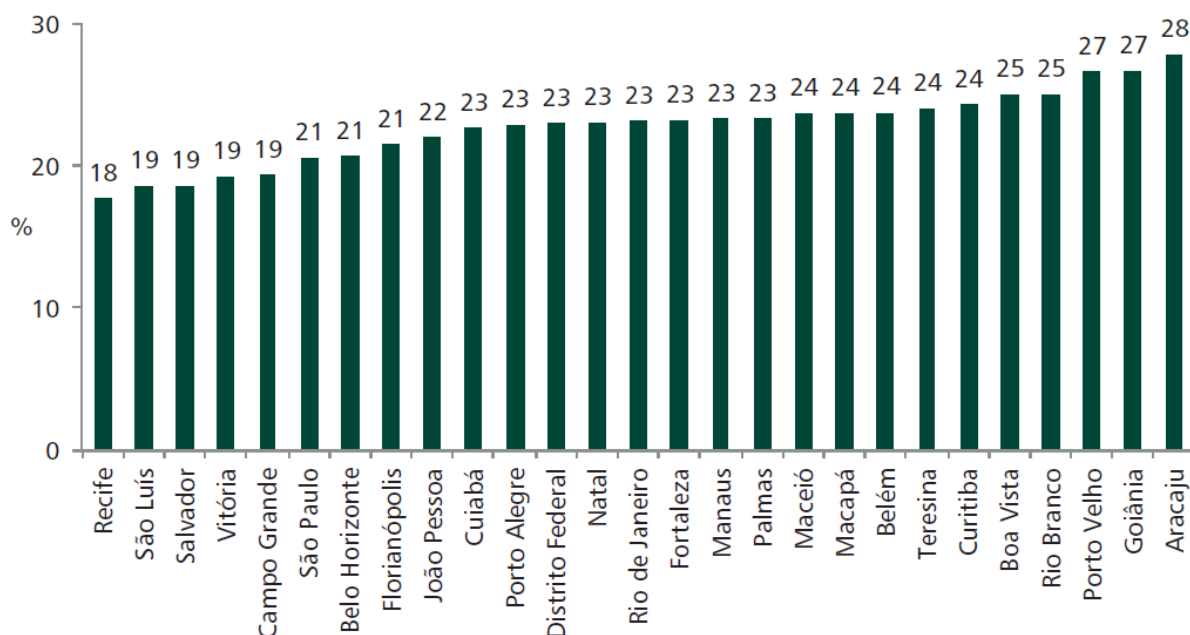
A Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) realizada anualmente, desde 2006, pelo Ministério da Saúde tem o propósito de avaliar a prevalência de fatores de risco e proteção para diversas doenças crônicas no Brasil. Na pesquisa mais recente foram realizadas entrevistas por telefone com 27.093 pessoas com mais de 18 anos que vivem nas capitais dos 26 estados do país e do Distrito Federal, entre janeiro e dezembro de 2021¹⁰.

O sobrepeso cresceu 33% no período de 15 anos da pesquisa, atingindo uma prevalência de 57,2% (IC95% 55,7 – 58,8%) entre as cidades avaliadas, ou seja, mais da metade da população está acima do peso recomendado^{10, 11}.

Em 15 anos, a prevalência da obesidade cresceu 72%, de 11,4% (IC95% 11,1 – 11,7%) em 2006¹¹ para 22,4% (IC95% 21,1 – 23,6%) em 2021, atingindo entre um em cada cinco e um em cada quatro brasileiros. A frequência global de obesidade é semelhante entre os sexos, sendo de 22,0% (IC95% 20,0 – 24,0) em homens e 22,6% (IC95% 21,1 – 24,2%) em mulheres. Foi verificada uma tendência de aumento da prevalência com a idade até os 64 anos para as mulheres, e maior estabilidade entre os 25 e 64 anos em homens, decaindo após os 65 anos em ambos os sexos. Com relação à escolaridade, a frequência de obesidade foi menor quanto maior o nível de escolaridade¹⁰.

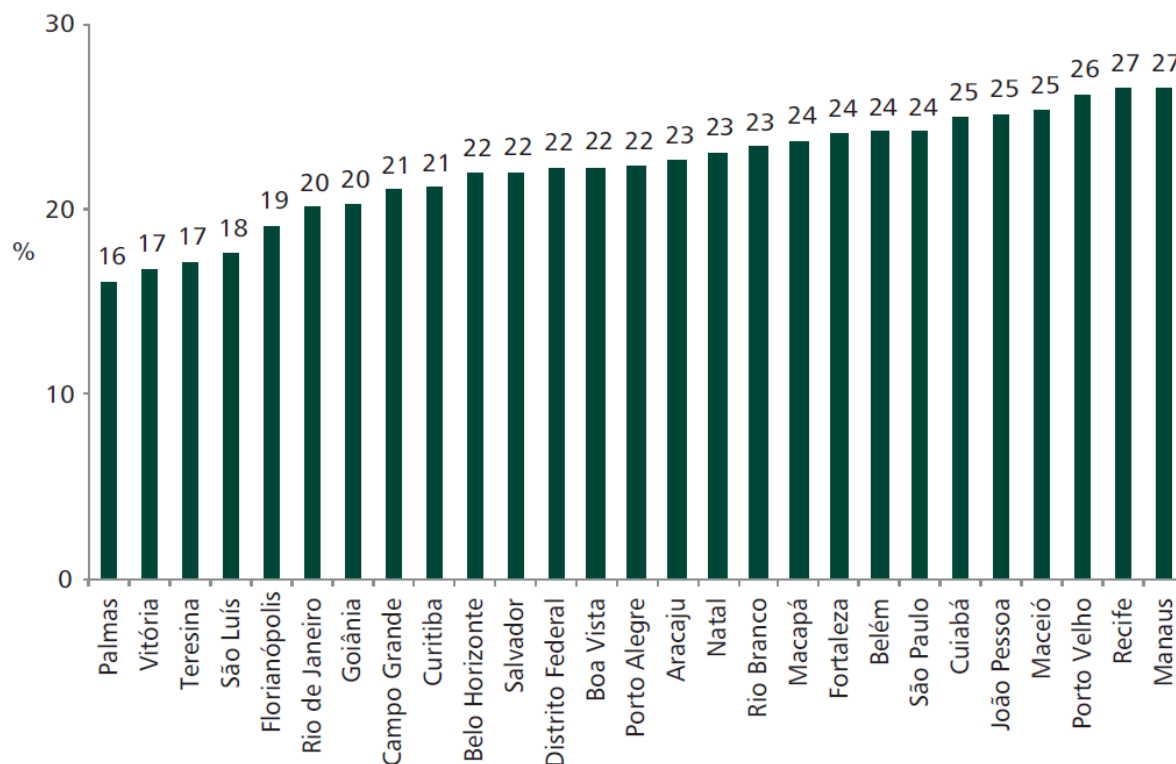
Na Figura 4 e Figura 5 estão ilustrados, respectivamente, os percentuais de homens e mulheres com obesidade em cada capital e Distrito Federal.

Figura 4. Percentual de homens (≥ 18 anos) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$), segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.



Fonte: Adaptado de Vigitel, 2021¹⁰.

Figura 5. Percentual de mulheres (≥ 18 anos) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$), segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.



Fonte: Adaptado de Vigitel, 2021¹⁰.

1.2.4. Impacto da obesidade na saúde e na qualidade de vida do paciente

1.2.4.1. Comorbidades

Há um aumento significativo no risco de desenvolvimento de comorbidades em pacientes com obesidade ou sobrepeso¹². As comorbidades relacionadas com a obesidade estão representadas na Tabela 2.

Tabela 2. Comorbidades associadas à obesidade.

Sistema afetado	Condição
Cardiometabólico	Pré-diabetes, diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
Cardiovascular	Doença arterial coronariana, dislipidemia, hipertensão, acidente vascular cerebral
Musculoesquelético	Dor crônica nas costas, osteoartrite
Reprodutor	Infertilidade, disfunção sexual
Respiratório	Asma
Outro	Câncer (por exemplo: mama, colorretal, endometrial, ovariano, renal e pancreático), distúrbios gastrointestinais (colelitíase, doença do refluxo gastresofágico, doença hepática gordurosa não alcoólica) e apneia do sono.

Fonte: Adaptado de Guh, 2009¹², Nordestgaard, 2012¹³, Han, 2011¹⁴, Bombelli, 2011¹⁵.

Segundo recomendações recentes para boas práticas em obesidade da *Fédération Française de Nutrition* (FFN, Federação Francesa de Nutrição) a gravidade da obesidade não deve ser estabelecida apenas com base no IMC, mas deve levar em considerações fatores de complexidade, incluindo comorbidades, impacto em qualidade de vida e funcionalidade, transtornos psicológicos e de comportamento entre outros¹⁶.

Pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2

O pré-diabetes é definido como um estágio intermediário de DM2, constituindo alterações na glicemia de jejum e tolerância diminuída à glicose. O DM2 é caracterizado pela presença de hiperglicemia crônica, resistência à insulina e deficiência relativa na secreção de insulina. Elevações nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) também são ferramentas úteis no diagnóstico de pré-diabetes e DM2¹⁷. Os critérios diagnósticos para diabetes mellitus recomendados pela American Diabetes Association (ADA) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) estão disponíveis na

Tabela 3.

Tabela 3. Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes mellitus

Exame	Normoglicemia	Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	Diabetes estabelecido
Glicose em jejum (mg/dL)	< 100	≥ 100 e < 125*	≥ 126

Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	≥ 140 e < 200**	≥ 200
Glicose ao acaso	-	-	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia
HbA1c (%)	< 5,7	≥ 5,7 a < 6,5	≥ 6,5
Observações	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA _{1c} deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

Nota: * Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada. ** Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose. SBD, Sociedade Brasileira de Diabetes; OMS, Organização Mundial da Saúde; HbA_{1c}, hemoglobina glicada; DM, diabetes mellitus. **Fonte:** Adaptado de SBD, 2018¹⁸.

Pré-diabetes e DM2 destacam-se entre as principais doenças relacionadas à obesidade. A prevalência do diabetes vem aumentando nos últimos anos, e estima-se que, a cada ano, de 5 a 10% dos pacientes com pré-diabetes desenvolvem DM2¹⁹.

O risco relativo (RR) para DM2 é estimado em 12,4 para mulheres com obesidade e em 6,7 para os homens que possuem a mesma condição¹². Outro estudo estimou que o risco para o desenvolvimento de DM2 em mulheres com IMC ≥ 35 kg/m² foi 93 vezes maior do que em mulheres de IMC < 22 kg/m².²⁰ Além disso, o risco de desenvolvimento da doença aumenta 9% a cada 1 kg ganho²¹.

Conforme discussão recente proposta por Lingvay et al. (2022), a DM2 e obesidade são doenças heterogêneas e interconectadas²². Os autores consideram que a perda de peso substancial (na ordem de 2 dígitos) deve ser um objetivo fundamental, não apenas para prevenção, mas como instrumento primário no tratamento das pessoas com DM2²². Essa abordagem impactaria a fisiopatologia da DM2. Uma perda sustentada de 15% de peso corporal tem efeito importante sobre a progressão da DM2, induzindo remissão e melhora do estado metabólico em grande proporção dos pacientes^{22, 23}. Além de melhora na glicemia, a perda de peso apresenta benefício em comorbidades metabólicas^{24, 25}, prevenção ou reversão de complicações microvasculares relacionadas a DM2, como a doença renal crônica^{26, 27}.

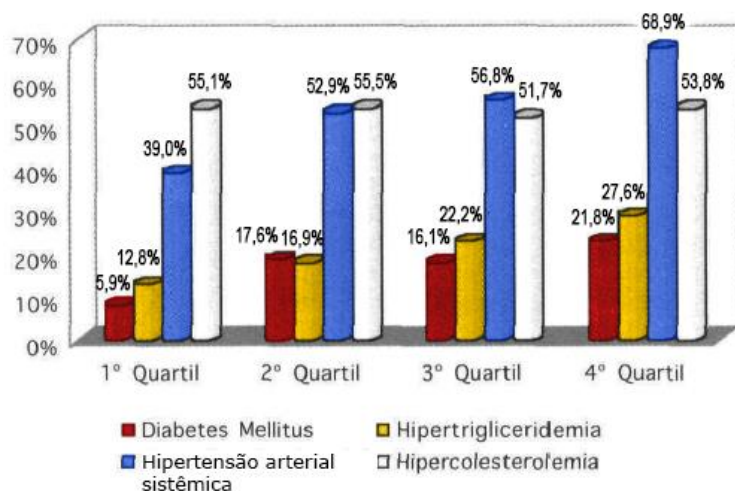
Doenças cardiovasculares

Pacientes com obesidade, e especialmente aqueles que apresentam obesidade grave, possuem um alto risco para desenvolver doenças cardiovasculares²⁸. O risco para desenvolver doença coronariana aumenta em 26% para cada aumento de 4 kg/m² no IMC, de acordo com estimativas observacionais [odds ratio (OR) 1,26, intervalo de confiança (IC) 95% 1,19 – 1,34]. Em relação às estimativas de causalidade, o risco é de 52% para cada 4 kg/m² ganhos (OR 1,52, IC95% 1,12 – 2,05)¹³.

A obesidade também está associada à dislipidemia. O aumento de colesterol de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e a redução dos níveis de colesterol de alta densidade (HDL) apresentam uma tendência linear significativa nos grupos de acordo com o aumento do IMC ($p < 0,05$)²⁹.

Um estudo desenvolvido por Cercato *et al.* (2000), realizado pelo Grupo de Obesidade e Doenças Metabólicas do Hospital das Clínicas da USP, subdividiu uma população com obesidade em quatro grupos de acordo com as faixas de IMC, de modo crescente³⁰. O estudo concluiu que quanto maior o IMC, maior a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (prevalência até 1,7 vezes maior), hipertrigliceridemia (prevalência até 2,15 vezes maior) e diabetes mellitus (prevalência até 3,7 vezes maior) (Figura 6).

Figura 6. Distribuição de fatores de risco cardiovasculares segundo o IMC.



Nota: IMC, índice de massa corporal. 1º quartil: IMC 30 a 33,99; 2º quartil: IMC 34 a 37,19; 3º quartil: IMC 37,2 a 41,77; 4º quartil: IMC 41,78 a 79,8. **Fonte:** Adaptado de Cercato, 2000³⁰.

Apneia obstrutiva do sono

A obesidade também está associada com o aumento do risco de desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono. Estima-se que 60 a 70% dos indivíduos com apneia obstrutiva do sono apresentam sobrepeso, e cerca de 58% dos casos moderados a grave da doença são atribuíveis ao excesso de peso³¹.

A apneia obstrutiva do sono exerce um impacto significativo na vida de pacientes com obesidade, e é classificada de acordo com o número de eventos de apneia ou hipopneia por hora. O OR para o índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 15 versus IAH < 15 eventos/hora (considerado moderado ou grave) foi de 1,6 (IC95% 1,45 – 1,76) para um aumento de IMC de 5,3 kg/m².³² Os critérios de gravidade da apneia do sono e impacto dos sintomas associados estão representados na Tabela 4³³.

Tabela 4. Critérios de classificação de gravidade da apneia obstrutiva do sono.

Classificação	Definição
Leve	Polissonografia: IAH maior ou igual a 5 e menor ou igual a 15 Sonolência diurna ou episódios de sono involuntários ocorrem durante atividades que requerem pouca atenção, como assistir televisão, ler ou andar de veículo como passageiro; Sintomas produzem discreta alteração da função social ou ocupacional.
Moderada	Polissonografia: IAH maior que 15 e menor ou igual a 30 A sonolência ou os episódios involuntários do sono ocorrem durante atividades que requerem alguma atenção, como assistir a eventos sociais; Sintomas produzem alteração na função social ou ocupacional.
Grave	Polissonografia: IAH maior que 30 A sonolência diurna ou os episódios de sono involuntários ocorrem durante atividades que requerem maior atenção, como comer, conversar, andar ou dirigir; Sintomas provocam marcante alteração na função social ou ocupacional.

Nota: IAH, índice de apneia-hipopneia; SAOS, síndrome da apneia obstrutiva do sono. **Fonte:** Adaptado de Consenso Brasileiro de Ronco e Apneia do Sono (2011)³³.

As mudanças provocadas pela apneia obstrutiva do sono incluem alterações no gasto energético durante o sono e o período acordado; aumento da preferência por alimentos de alta densidade energética e de alto teor calórico; alteração na regulação hormonal específica relacionada com o apetite e saciedade; e mudanças na duração do sono podendo comprometer a realização de atividades físicas, atribuível principalmente à letargia e sonolência diurna³⁴.

Osteoartrite

A osteoartrite também é considerada uma comorbidade da obesidade. Em uma revisão sistemática, foi observado um OR de 2,63 para a associação entre osteoartrite e obesidade em comparação ao peso normal (IC95% 2,28 – 3,05)³⁵. Adicionalmente, em uma pesquisa nacional australiana, a obesidade foi associada com aumento de risco de artrite do quadril (OR ajustado 2,18, IC95% 1,17 – 4,06), artrite do joelho (OR ajustado 5,47, IC95% 3,35 – 8,95) e osteoartrite de joelho (OR ajustado 7,35, IC95% 3,85 – 14,02) quando comparados com indivíduos de peso normal³⁶. Pacientes com sobrepeso, comparados a indivíduos com peso normal, foram associados ao maior risco de artrite no joelho (OR ajustado 1,87, IC95% 1,14 – 3,07) e osteoartrite no joelho (OR ajustado 2,11, IC95% 1,07

– 4,15)³⁶. Adicionalmente, pessoas com osteoartrite que são obesas e apresentam fraqueza muscular apresentam maior dor e limitação em atividades que pessoas com IMC considerado normal ou pouco elevado³⁷.

Pacientes com obesidade e osteoartrite apresentam maior risco de progressão da doença e necessidade de artroplastia de joelho [*hazard ratio* (HR) 2,49, IC95% 1,81 – 3,44], com aumento ainda mais elevado entre os obesos com baixa performance física (HR 5,25, IC95% 3,85 – 7,14) em comparação com não obesos e com performance física não reduzida³⁸, além de estar associado a piores desfechos clínicos pós-cirúrgicos³⁹.

Câncer

O excesso de adiposidade tem sido associado com um risco maior de desenvolvimento de malignidades em adultos⁴⁰. Apesar das principais evidências que apresentam uma ligação entre a obesidade e o câncer possuírem limitações de desenho de estudo, existem estudos que mostram que o risco de desenvolvimento de câncer aumenta de acordo com o acúmulo de gordura corporal⁵.

Em uma metanálise elaborada por Guh *et al.* (2009), foi observado que a taxa de incidência agrupada de câncer de mama em pacientes com obesidade foi de 1,30 (IC95% 1,17 – 1,44). A taxa de incidência agrupada em pacientes com obesidade foi de 1,42 (IC95% 0,80 – 2,49) para câncer endometrial; para câncer no ovário, de 1,35 (IC95% 0,95 – 1,93); para câncer colorretal, de 2,93 (IC95% 2,31 – 3,73); para câncer esofágico, de 1,20 (IC95% 0,95 – 1,53); para câncer pancreático, de 2,29 (IC95% 1,65 – 3,19); e para câncer de próstata, a taxa de incidência agrupada foi de 1,05 (IC95% 0,85 – 1,30)¹².

1.2.4.2. Preconceito e estigma

Uma revisão da literatura elaborada por Costa Júnior e Mensorio (2016), mostrou que o indivíduo com obesidade é submetido a episódios de discriminação mais frequentemente que aqueles com peso normal⁴¹. Pessoas com obesidade também estão mais propensas a terem menor aceitação social e a reportarem discriminação cotidiana e institucional. Devido ao fato de que a obesidade está relacionada não só a problemas físicos, mas também ao preconceito, os indivíduos com essa condição tendem a possuir uma estrutura de apoio insuficiente, favorecendo o desenvolvimento de transtornos psicológicos⁴¹.

Além da discriminação promover o isolamento do indivíduo com obesidade, observa-se que os pacientes afetados são menos propensos a desenvolverem relacionamentos ou casar-se, possuindo maior chance de divórcio e problemas sexuais. Outra situação comum que acomete o indivíduo com obesidade é a discriminação no trabalho, que pode resultar em salários inferiores e menos conquistas profissionais^{6, 42-44}.

Os veículos de comunicação também possuem papel importante na construção de um padrão de senso comum quando se trata de peso corporal e estética. A propagação de padrões de beleza e saúde corrobora para a associação do peso elevado a prejuízos de saúde, à falta de cuidado próprio e à feiura. É sustentada a ideia de que existe apenas um tipo de corpo possível – o magro – levando a um cenário de “lipofobia” ou “gordofobia”, que envolve a obsessão pela magreza e a rejeição da obesidade e das pessoas afetadas⁴⁵.

O programa ACTION foi o primeiro estudo de grande escala realizado nos Estados Unidos que investigou as barreiras no tratamento de pessoas com obesidade, envolvendo pacientes, profissionais da saúde e empregadores⁴⁶. O estudo mostrou que, apesar de diversas tentativas de perda de peso, apenas 23% das pessoas com obesidade relataram perda de peso de pelo menos 10% nos últimos três anos. Muitos pacientes reconhecem a obesidade como doença, e mais da metade deles (54%) mostrou preocupação em como a obesidade pode afetar sua saúde no futuro. Outros resultados também evidenciaram a falta de acompanhamento após o diagnóstico de obesidade, bem como uma pequena mobilização por parte dos empregadores em relação a iniciativas de apoio à perda de peso. O estudo apontou que, apesar de ser percebida como doença, a obesidade não costuma ser tratada como tal, e as divergências de percepção da sociedade em relação à doença impactam expressivamente a forma como ela é tratada⁴⁶.

O estudo ACTION-IO promoveu uma investigação similar no cenário internacional, incluindo 11 países (Arábia Saudita, Austrália, Chile, Coreia do Sul, Emirados Árabes Unidos, Espanha, Israel, Itália, Japão, México e Reino Unido), e contou com a participação de 14.502 pessoas com obesidade e 2.785 profissionais da saúde⁴⁷. O estudo verificou que há uma mediana de três anos (em média, seis anos) a partir do início das dificuldades com o excesso de peso/obesidade por parte do paciente até que o assunto seja discutido pela primeira vez com um profissional de saúde. Quase metade das pessoas com obesidade (46%) mostrou-se preocupada com o impacto do excesso de peso sobre sua saúde e estava motivada a perder peso (48%). Além disso, a maioria dos pacientes demonstrou interesse que o profissional da saúde iniciasse uma discussão sobre perda de peso, dando oportunidade para abordagens mais precoces e eficazes⁴⁷.

Esses resultados contrastam com a visão dos profissionais da saúde, na qual muitos acreditam que os pacientes teriam pouco interesse ou motivação em perder peso, o que constitui uma barreira no tratamento dos indivíduos. Deste modo, os achados do estudo representam uma oportunidade para que o controle do peso corporal seja mais debatido entre pacientes e profissionais da saúde⁴⁷.

1.2.4.3. Qualidade de vida e expectativa de vida

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é significativamente reduzida de acordo com o aumento do IMC⁴⁸. Os fatores funcionais compreendem algumas das principais características que são afetadas pela obesidade, com redução da energia e fadiga⁴⁹ e ocorrência de dores nas costas e nas articulações¹².

Um estudo brasileiro realizado em uma cidade de médio porte no sul do país verificou que as maiores prevalências de excesso de peso ($p < 0,05$) foram encontradas entre as faixas etárias mais elevadas, em pessoas com baixa escolaridade e com baixa qualidade de vida⁵⁰. Na análise bruta, indivíduos relatando baixa qualidade de vida apresentavam prevalência 29% mais elevada de excesso de peso, quando comparados com aqueles com qualidade de vida alta/moderada (razão de prevalência 1,29, IC95% 1,05 – 1,57). Além disso, observou-se prevalência 12% mais elevada de excesso de peso em pessoas com baixo apoio social em relação às aquelas com apoio social alto/moderado (razão de prevalência 1,12, IC95% 0,96 – 1,31)⁵⁰.

A obesidade também é associada com a redução da expectativa de vida. Em um estudo que avaliou a expectativa de vida de pessoas com obesidade em um modelo de simulação, os autores observaram que o número de anos perdidos para homens com obesidade variou de 0,8 anos (IC95% 0,2 – 1,4) para 5,9 anos (IC95% 4,4 – 7,4), estimativas para as faixas etárias de 60-79 anos e 20-39 anos, respectivamente⁵¹. O resultado foi similar para mulheres com obesidade, onde as maiores perdas também se concentraram no grupo de faixa etária mais jovem [6,1 anos perdidos para mulheres com obesidade entre 20-39 anos (IC95% 4,6 – 7,6)]⁵¹. Uma análise posterior de estudos prospectivos demonstrou que indivíduos com IMC entre 30 e 35 kg/m² sofreram redução mediana de sobrevida de 2 a 4 anos e pacientes com IMC entre 40 e 45 kg/m² apresentaram redução mediana de 8 a 10 anos de vida, uma perda comparável ao observado em indivíduos tabagistas⁵².

Uma revisão sistemática com metanálise publicada por Flegal *et al.* (2013), avaliou o risco de mortalidade apresentado por pacientes com obesidade de todos os níveis em relação a indivíduos com IMC normal⁵³. Os autores observaram que pacientes com obesidade de todos os graus combinados apresentaram aumento de 18% no risco de óbito (HR 1,18, IC95% 1,12 – 1,25). A associação entre

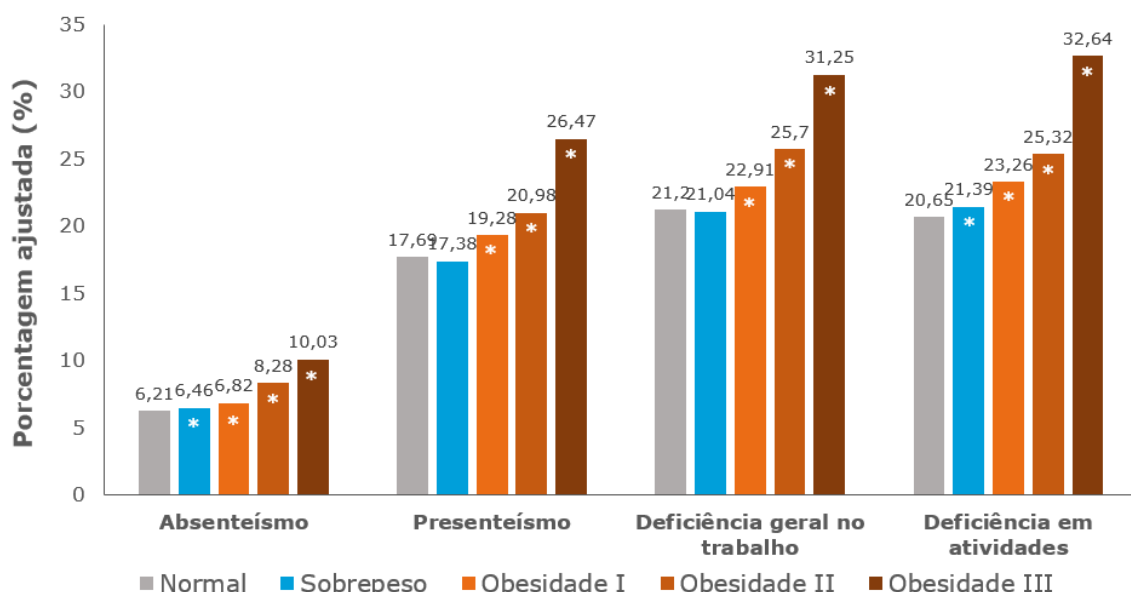
mortalidade e obesidade foi ainda maior para os graus de obesidade mais altos (2 e 3), para os quais houve aumento de 29% no risco de óbito em relação a indivíduos com IMC normal (HR 1,29, IC95% 1,18 – 1,41)⁵³.

1.2.4.4. Impacto econômico da obesidade

A obesidade possui um impacto econômico global significativo. Uma revisão sistemática de estudos econômicos verificou que os custos com obesidade compreendem entre 0,7 a 2,8% dos gastos totais de saúde de um país⁵⁴. Nos Estados Unidos, estima-se que o gasto associado à obesidade seja de US\$ 215 bilhões por ano⁵⁵. Além disso, um estudo canadense verificou que os custos associados a hospitalizações e cuidados médicos foram 40% e 22% mais elevados em indivíduos com obesidade e sobrepeso, respectivamente, em comparação com indivíduos de peso normal⁴⁹.

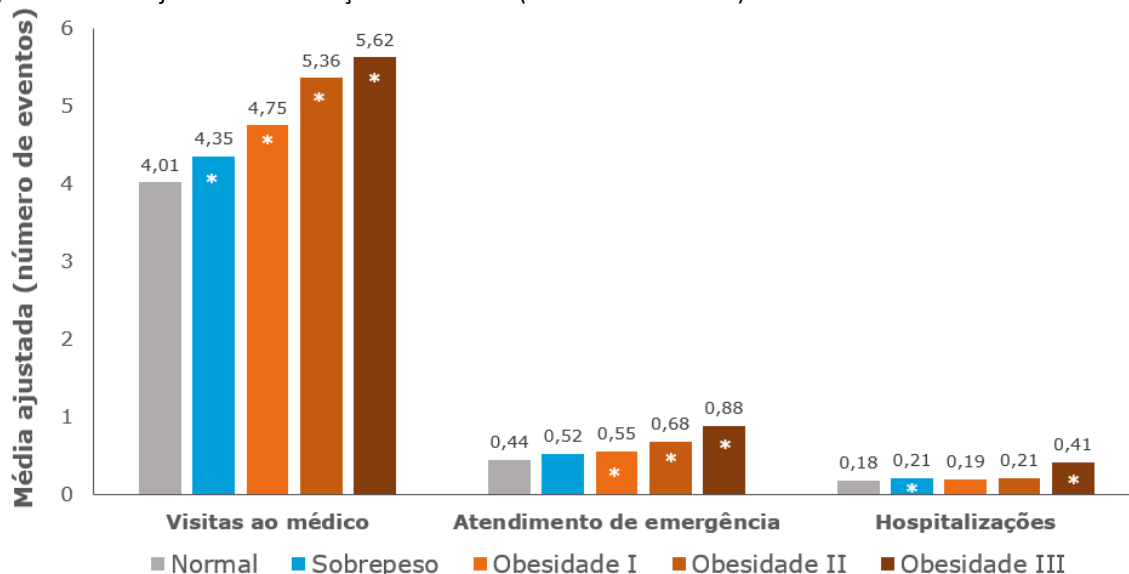
No Brasil, a obesidade não só reduz a saúde global do paciente, mas também gera um impacto econômico negativo, uma vez que ocasiona grande perda de produtividade no trabalho ($p < 0,05$ comparado a indivíduos com peso normal para absenteísmo, presenteísmo, deficiência geral no trabalho e deficiência em atividades; Figura 7) e aumento a utilização de recursos de saúde ($p < 0,05$ entre indivíduos com obesidade versus peso normal para realização de visitas ao médico e atendimentos de emergência, ou para a necessidade de hospitalizações quando comparados indivíduos com obesidade de grau III ou sobrepeso versus peso normal; Figura 8)⁵⁶.

Figura 7. Porcentagem ajustada de perda de produtividade e deficiência no trabalho conforme o IMC.



Nota: * Diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo de IMC normal. IMC, índice de massa corporal. **Fonte:** Adaptado de Kudel et al., 2018⁵⁶.

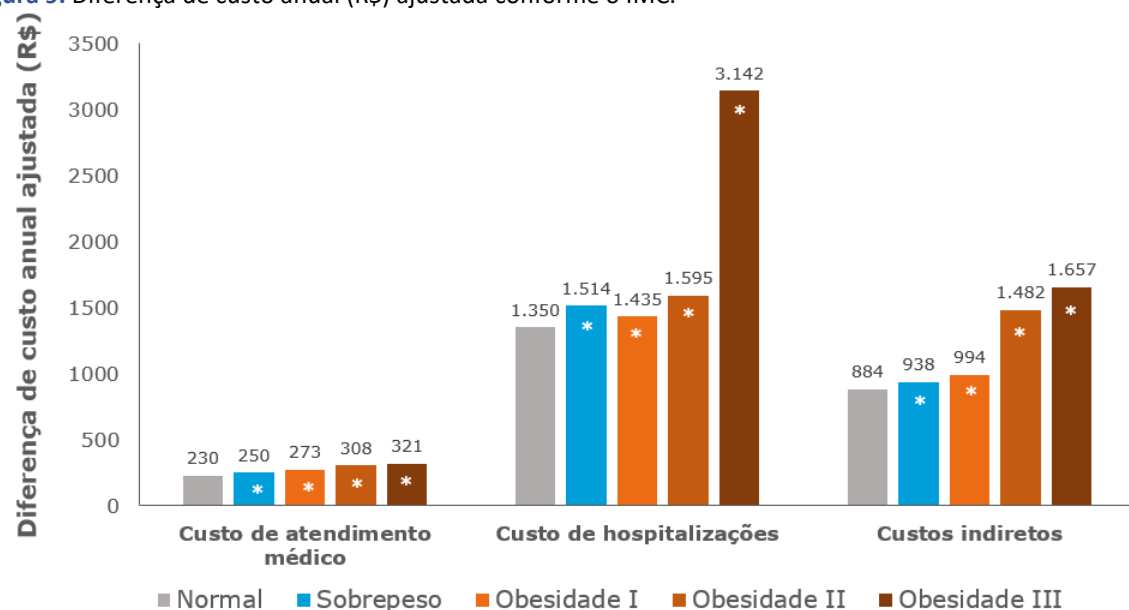
Figura 8. Média ajustada de utilização de recursos (número de eventos) nos últimos 6 meses conforme o IMC.



Nota: * Diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo de IMC normal. IMC, índice de massa corporal. **Fonte:** Adaptado de Kudel et al., 2018⁵⁶.

O aumento do custo anual no Brasil se mostrou progressivo de acordo com o grau de obesidade do paciente. Em relação a pacientes com obesidade de grau III, por exemplo, os custos de hospitalizações anuais mais do que dobraram comparado aos pacientes com IMC normal (R\$ 3.141,84 versus R\$ 1.349,60). Do mesmo modo, indivíduos com obesidade de grau III foram associados a quase o dobro dos custos indiretos anuais de pacientes com IMC normal (R\$ 1.656,80 versus R\$ 884,15) (Figura 9)⁵⁶.

Figura 9. Diferença de custo anual (R\$) ajustada conforme o IMC.



Nota: * Diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo de IMC normal. IMC, índice de massa corporal. **Fonte:** Adaptado de Kudel et al., 2018⁵⁶.

De acordo com Oliveira *et al.* (2015), os custos estimados do SUS no cuidado de pacientes com obesidade em 2011 foram de US\$ 269,6 milhões (US\$ 1=R\$ 1,81; 2011), compreendendo 1,86% do orçamento total do Ministério da Saúde no mesmo ano⁵⁷. Dentro desses gastos, 59,2% foram relativos a admissões hospitalares e 40,8% a cuidados ambulatoriais. Além disso, apesar da baixa prevalência, os custos associados à obesidade de grau III para o mesmo ano foram estimados em US\$ 64,2 milhões, quase um quarto do total dos custos atribuído à obesidade⁵⁷.

Adicionalmente, segundo Bahia *et al.* (2012), estima-se um grande impacto econômico para o SUS em relação às comorbidades associadas à obesidade⁵⁸. Uma análise baseada em dados do DATASUS estimou que, do custo total anual envolvendo doenças relacionadas à obesidade e ao sobrepeso no SUS (US\$ 2,1 bilhões; US\$ 1=R\$ 1,70; 2010), 221 milhões foram atribuídos à obesidade e sobrepeso⁵⁸ (

Tabela 5).

Tabela 5. Custo de tratamento das doenças associadas ao sobrepeso e obesidade e a estimativa atribuível diretamente aos mesmos no SUS.

Custo	Custos total de hospitalizações	Custo total de cuidados ambulatoriais	Custo total
Obesidade	US\$ 777,2 milhões	US\$ 345,5 milhões	US\$ 1,1 bilhões
Parcela atribuída à obesidade	US\$ 93,6 milhões (12,05%)	US\$ 30 milhões (8,71%)	US\$ 123,7 milhões (11,02%)
Sobrepeso	US\$ 695,5 milhões	US\$ 333,8 milhões	US\$ 1 bilhão
Parcela atribuída ao sobrepeso	US\$ 69,4 milhões (9,99%)	US\$ 27,8 milhões (8,34%)	US\$ 97,3 milhões (9,45%)
Obesidade + sobrepeso	US\$ 1,4 bilhões	US\$ 679,3 milhões	US\$ 2,1 bilhões
Parcela atribuída a obesidade + sobrepeso	US\$ 163,1 milhões (11,08%)	US\$ 57,9 milhões (8,53%)	US\$ 221 milhões (10,27%)

Fonte: Adaptado de Bahia *et al.* (2012)⁵⁸.

O estudo também estimou o custo anual de acordo com grupos de doenças associadas ao sobrepeso e obesidade⁵⁸, os quais estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Custo anual ao SUS de doenças associadas à obesidade de acordo com diferentes grupos de doenças.

Grupo de doenças Cardiovasculares	Cuidados ambulatoriais (US\$)	Hospitalizações (US\$)	Total (US\$)
Todas	87,4 milhões	664,0 milhões	751,4 milhões
Doença arterial coronariana	65,1 milhões	389,7 milhões	454,9 milhões
Parada cardíaca	1,5 milhão	158,4 milhões	159,9 milhões
Hipertensão arterial	13,5 milhões	21,9 milhões	35,5 milhões
Derrame	7,1 milhões	93,9 milhões	101,0 milhões
Neoplasias*	239,6 milhões	60,1 milhões	299,8 milhões
Asma	12,4 milhões	21,6 milhões	34,1 milhões
Diabetes mellitus**	851.715 mil	21,8 milhões	23,7 milhões

Osteoartrite***	3,9 milhões	5,8 milhões	9,7 milhões
------------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Nota: * Neoplasias relacionadas ao excesso de peso e à obesidade. ** Apenas no primeiro diagnóstico. *** Apenas no joelho e quadril. SUS, Sistema Único de Saúde. US\$ 1 (2010) = R\$ 1,7. **Fonte:** Adaptado de Bahia et al. (2012)⁵⁸.

Os estudos econômicos citados apresentaram diferenças metodológicas e, por essa razão, os custos estimados em ambos foram discrepantes. O estudo elaborado por Bahia *et al.* (2012), baseou-se em pesos e alturas autorreferidos de uma amostra não representativa, cujos pacientes eram adultos que moravam em capitais⁵⁸. Por outro lado, o estudo desenvolvido por Oliveira *et al.* (2015), foi baseado em pesquisas consideradas representativas da população brasileira, realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), envolvendo medidas de peso e altura mais precisas, obtidas por meio de visitas domiciliares com uso de equipamentos eletrônicos portáteis⁵⁷.

Um estudo econômico publicado por Rtveladze *et al.* (2013), estimou que, no Brasil, a redução do IMC médio em 1% poderia levar à redução dos custos em saúde⁵⁹. Considerando nenhuma intervenção, os custos em saúde foram estimados em mais de US\$330 bilhões ao longo de 40 anos (2010 a 2050). No entanto, uma redução de 1% no IMC médio poderia levar a uma economia de \$27 bilhões no mesmo período e, uma redução de 5%, a economia poderia chegar a \$56 bilhões. Esta redução dos custos é refletida nos gastos com diabetes, com economia estimada em \$10 bilhões com 1% de redução no IMC médio e em \$37 bilhões com redução de 5% em 40 anos. Os gastos com hipertensão também seriam reduzidos, chegando a \$0,5 bilhões e \$1,6 bilhões para a estimativa de redução do IMC médio em 1% e 5%, respectivamente, no mesmo período⁵⁹.

Mais recentemente, Ferrari et al. (2022) descreveram um estudo de microssimulação para estimar a carga econômica de doenças atribuíveis a IMC elevado (sobrepeso e obesidade) no Brasil⁶⁰. O modelo utilizou dados da PNS para estabelecer a prevalência de obesidade, dados dos sistemas de informação do SUS em 2019 para despesas no tratamento de doenças relacionadas a obesidade (DCV, doenças respiratórias crônicas, neoplasias, doenças digestivas, desordens musculoesqueléticas, doenças neurológicas e nos olhos). Uma equação foi aplicada para estimar a fração de impacto potencial do incremento de uma unidade de IMC para cada uma das doenças, o qual foi multiplicado pelo custo total de tratamento da doença para calcular o custo atribuível ao IMC. Simulação de Monte Carlo (5.000 iterações) foi utilizada para estimar mediana e intervalo de incerteza de 95% para a fração atribuível e custos atribuíveis. A

Tabela 7 apresenta os resultados dessa simulação para os grupamentos de doenças relacionadas à obesidade. No total foi estimado um custo anual atribuível a sobrepeso e obesidade de US\$ 653,7 milhões (intervalo de incerteza de 95%: US\$ 418,4 a 893,2 milhões), que convertidos em

Reais (fator de conversão por paridade de compra de 2,281 para 2019) são R\$ 1,49 bilhões (R\$ 954,4 milhões a 2,04 bilhões).

Tabela 7. Custo direto do tratamento de doenças não transmissíveis atribuíveis a sobrepeso e obesidade no Brasil em 2019.

Doenças não transmissíveis	Custo total (US\$)	Fração atribuível	Custo atribuível (US\$)
Doenças cardiovasculares	973,7	29,7 (18,7 – 40,4)	289,2 (182,1 – 393,4)
Doenças respiratórias crônicas	407,2	27,0 (16,8 – 36,7)	110,1 (68,4 – 149,4)
Neoplasias	1018,5	9,4 (6,0 – 12,8)	95,7 (61,1 – 130,4)
Doenças da vesícula biliar	150,2	40,1 (25,6 – 54,9)	60,1 (38,5 – 82,5)
Desordens musculoesqueléticas	98,2	44,3 (28,3 – 60,6)	43,5 (27,8 – 59,5)
DM2	44,2	63,1 (40,3 – 86,4)	27,9 (17,8 – 38,2)
Doença renal crônica	6,2	43,1 (27,5 – 59,0)	2,7 (1,7 – 3,7)
Catarata	256,1	8,7 (5,6 – 11,9)	22,2 (14,3 – 30,5)
Desordens neurológicas	13,2	17,2 (11,0 – 23,5)	2,3 (1,5 – 3,1)
Total	2967,6	22,0 (14,1 – 30,1)	653,7 (418,4 – 893,2)

Nota: US\$, dólares americanos (fator de conversão 1US\$ = R\$2,281). Dados representam mediana (intervalo de incerteza de 95%) resultantes de simulação de Monte Carlo com 5000 iterações. **Fonte:** Adaptado de Ferrari et al. (2022)⁶⁰.

1.3. Caracterização do tratamento e comparadores

1.3.1. Tratamento atual da obesidade

O tratamento da obesidade tem como objetivo não só a perda de peso, mas também a redução dos riscos e melhora da saúde do paciente. Benefícios clínicos significativos podem ser alcançados mesmo com perda de peso modesta (5 a 10% do peso corporal inicial) e modificação do estilo de vida (melhora no conteúdo nutricional da dieta e aumento da prática de atividade física e condicionamento físico). Dessa forma, o gerenciamento da obesidade deveria ser, idealmente, multidisciplinar⁶¹.

Atualmente, os tratamentos mais eficazes e eficientes utilizam uma abordagem multidisciplinar, com atuações em parâmetros cardiometabólicos, antropométricos, psicológicos e sociais, de modo a tratar direta ou indiretamente também a presença de comorbidades e complicações⁶².

1.3.1.1. Recomendações de sociedades médicas

Recomendações internacionais

De acordo com a *Canadian Task Force on Preventive Health* (CTFPHC), para adultos com sobrepeso ou obesidade, recomenda-se que os profissionais responsáveis pelo tratamento ofereçam

ou façam referência a intervenções comportamentais estruturadas voltadas para a perda de peso⁶³. No caso de adultos com obesidade (IMC de 30 a 39,9 kg/m²) e com alto risco de diabetes tipo 2, as mesmas recomendações são aplicáveis⁶³.

As intervenções comportamentais incluem programas intensivos de mudança de hábitos, que podem durar de semanas a meses. São recomendadas intervenções de base comportamental focadas em mudanças na dieta, atividade física ou estilo de vida, isoladamente ou em combinação. Destaca-se que as mudanças no estilo de vida incluem aconselhamento, educação ou apoio, e/ou mudanças ambientais, além de mudanças no exercício e/ou dieta⁶³.

Apesar da CTFPHC recomendar que profissionais não ofereçam rotineiramente intervenções farmacológicas para perda de peso a pessoas com sobrepeso ou obesidade, os tratamentos medicamentosos podem ser garantidos em algumas situações. Os médicos devem considerar o potencial para benefícios e danos ao aconselhar pacientes que podem se beneficiar da combinação de terapia farmacológica e mudança comportamental (por exemplo, indivíduos com risco de diabetes)⁶³.

A *Canadian Medical Association* também recomenda abordagens comportamentais, devendo haver uma intervenção abrangente de estilo de vida saudável para pacientes com sobrepeso ou obesidade. Dietas com aporte calórico reduzido e atividade física são a primeira opção de tratamento para a doença⁶⁴.

As recomendações do *American College of Cardiology*, em colaboração com a *American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* e *The Obesity Society* também indicam uma intervenção no estilo de vida dos pacientes, antes de serem consideradas outras intervenções⁶⁵. Recomendações semelhantes são realizadas pela *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE)⁶⁶.

Segundo diferentes diretrizes supracitadas, a adição de um agente farmacológico ao tratamento direcionado à perda de peso para adultos com sobrepeso ou obesidade deve ser considerada em pacientes que não estejam alcançando ou que não consigam manter uma perda de peso clinicamente relevante apenas com controle dietético e de exercícios^{61, 64, 65}. O tratamento farmacológico é indicado para pacientes que falharam na perda de peso ou manutenção após intervenções em seu estilo de vida e que apresentam IMC ≥ 30 kg/m² ou apresentam IMC ≥ 27 kg/m² e comorbidades associadas à obesidade^{61, 65}.

A AACE determina que não é possível estabelecer um algoritmo para a utilização de medicamentos que seja aplicável a todos os pacientes⁶⁶. Os medicamentos devem ser utilizados de acordo com suas indicações e restrições licenciadas. A AACE ainda propõe a utilização de diferentes medicamentos para tratar comorbidades específicas associadas à obesidade, como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, renais, hepáticas, transtornos psicológicos, entre outras⁶⁶.

Consensualmente em diversas diretrizes, no caso de pacientes adultos com IMC ≥ 40 kg/m² ou IMC ≥ 35 kg/m² associado a comorbidades, a cirurgia bariátrica torna-se uma opção. Para elegibilidade à cirurgia, o paciente não deve ter respondido ao tratamento comportamental (na presença ou não de farmacoterapia), com perda de peso suficiente para atingir os objetivos pré-estabelecidos para melhora da condição de saúde^{61, 64, 65}.

Recomendações nacionais

No cenário nacional, as Diretrizes Brasileiras de Obesidade, elaboradas pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), indicam que o tratamento farmacológico da obesidade também deve ser realizado de maneira adjuvante às terapias focadas na modificação dos hábitos de vida². São considerados candidatos à terapia medicamentosa pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 25 ou 27 kg/m² (de acordo com o medicamento) associado a comorbidades, os quais devem ter apresentado falha em perder peso com tratamento não-farmacológico. A ABESO reconhece e recomenda os três medicamentos que estavam aprovados no Brasil para o tratamento da obesidade até a publicação das diretrizes: sibutramina, orlistate e liraglutida. A cirurgia bariátrica é recomendada como último recurso para pacientes adultos, no caso de falha documentada de intervenções anteriores, e é indicada para pacientes com idade de 18 a 65 anos, IMC maior que 40 kg/m² ou 35 kg/m² com uma ou mais comorbidades graves relacionadas à obesidade².

A liraglutida pode ser utilizada em associação a aconselhamento de nutrição saudável e atividade física para controle de peso em adolescentes a partir de 12 anos com peso corporal acima de 60 kg e obesidade (IMC correspondendo a ≥ 30 kg/m² para adultos por pontos de corte internacionais)⁶⁷.

1.3.1.2. Atenção ao paciente no SUS

A Portaria Nº 424, de 19 de março de 2013, redefiniu as diretrizes para organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas⁶⁸. (64) Apesar de alterações pequenas terem sido implementadas desde então⁶⁹, ainda vigoram as atribuições gerais dos pontos de atenção à saúde do SUS para prevenção e tratamento do sobrepeso e obesidade⁶⁸.

De modo geral, é atribuído ao SUS realizar a vigilância alimentar e nutricional da população, realizar ações de promoção da saúde e prevenção do sobrepeso e da obesidade e prestar assistência

terapêutica multiprofissional aos indivíduos adultos acometidos, incluindo a realização de procedimento cirúrgico para tratamento da obesidade e assistência do paciente com todos os cuidados pré e pós-operatórios necessários. Fora as ações que envolvem a cirurgia bariátrica, não há amparo para formas de tratamento medicamentosas⁶⁸.

A linha de cuidado estabelecida pelo SUS em relação às ações da atenção básica está disponível no fluxograma abaixo:

Figura 10. Fluxograma de atenção – identificação e acolhimento do indivíduo com excesso de peso ou obesidade nos diferentes pontos da rede de atenção.

Fluxograma de atenção básica no controle do excesso de peso/obesidade					
NORMAL IMC $\leq 25 \text{ Kg/m}^2$	SOBREPESO IMC entre 25 e 29,9 Kg/m^2	SOBREPESO com comorbidades	OBESIDADE IMC entre 30 e 40 Kg/m^2 com/sem comorbidades	OBESIDADE IMC entre 30 e 40 Kg/m^2 com comorbidades	OBESIDADE IMC entre 35 e 40 Kg/m^2 com comorbidades
Vigilância alimentar e nutricional	Vigilância alimentar e nutricional	Vigilância alimentar e nutricional	Vigilância alimentar e nutricional	sem sucesso em tratamento anterior na AB	IMC $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$ com ou sem comorbidade e/ou
Ações de promoção da alimentação adequada e saudável e atividade física	Ações de promoção da alimentação adequada e saudável e atividade física	Orientação sobre alimentação adequada e saudável e atividade física	Orientações sobre alimentação adequada e saudável e atividade física	Vigilância alimentar e nutricional	sem sucesso em tratamentos anteriores por um período de tempo determinado na atenção especializada ambulatorial
	Plano de ação para voltar ao IMC normal.	Prescrição dietética*	Prescrição dietética, Terapia comportamental*, farmacoterapia	Prescrição dietética Terapia comportamental Farmacoterapia	Vigilância alimentar e nutricional
	Prescrição dietética*			Acompanhamento pré e pós cirúrgico nos casos indicados**	Procedimentos cirúrgicos, Prescrição dietética, Terapia comportamental, Farmacoterapia
					Acompanhamento pré e pós cirúrgico

Nota: Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, hiperlipidemia e/ou outras doenças crônicas não transmissíveis desencadeadas ou agravadas pela obesidade. *Quando necessário, após avaliação junto a equipe multiprofissional de apoio matricial na Atenção Básica. **Pela equipe multiprofissional de Atenção Especializada. **Fonte:** Adaptado de Ministério da Saúde, 2014⁷⁰.

Os critérios de elegibilidade para a realização de cirurgia bariátrica no SUS, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Atenção Especializada e Hospitalar estão disponíveis no quadro abaixo:

Quadro 1. Critérios de elegibilidade para submissão à cirurgia bariátrica no SUS.

Indicações para cirurgia bariátrica: a. Indivíduos que apresentem $IMC \geq 50 \text{ Kg/m}^2$; b. Indivíduos que apresentem $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$, com ou sem comorbidades, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado, na Atenção Básica e/ou na Atenção Ambulatorial Especializada, por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos; c. Indivíduos com $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ e com comorbidades, tais como pessoas com alto risco cardiovascular, diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos.
Os seguintes critérios devem ser observados: a. Indivíduos que não responderam ao tratamento clínico longitudinal, que inclui orientação e apoio para mudança de hábitos, realização de dieta, atenção psicológica, prescrição de atividade física e, se necessário, farmacoterapia, realizado na Atenção Básica e/ ou Atenção Ambulatorial Especializada por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos; b. Respeitar os limites clínicos de acordo com a idade. Nos jovens entre 16 e 18 anos, poderá ser indicado o tratamento cirúrgico naqueles que apresentarem o escore-z maior que +4 na análise do IMC por idade, porém o tratamento cirúrgico não deve ser realizado antes da consolidação das epífises de crescimento. Portanto, a avaliação clínica do jovem necessita constar em prontuário e deve incluir: a análise da idade óssea e avaliação criteriosa do risco-benefício, realizada por equipe multiprofissional com participação de dois profissionais médicos especialistas na área. Nos adultos com idade acima de 65 anos, deve ser realizada avaliação individual por equipe multiprofissional, considerando a avaliação criteriosa do risco-benefício, risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento; c. O indivíduo e seus responsáveis devem compreender todos os aspectos do tratamento e assumirem o compromisso com o segmento pós-operatório, que deve ser mantido por tempo a ser determinado pela equipe; d. Compromisso consciente do paciente em participar de todas as etapas da programação, com avaliação pré-operatória rigorosa (psicológica, nutricional, clínica, cardiológica, endocrinológica, pulmonar, gastroenterológica, anestésica).
Contraindicações para cirurgia bariátrica: a. Limitação intelectual significativa em pacientes sem suporte familiar adequado; b. Quadro de transtorno psiquiátrico não controlado, incluindo uso de álcool ou drogas ilícitas; no entanto, quadros psiquiátricos graves sob controle não são contraindicações obrigatórias à cirurgia; c. Doença cardiopulmonar grave e descompensada que influenciem a relação risco-benefício; d. Hipertensão portal, com varizes esofagogástricas; doenças imunológicas ou inflamatórias do trato digestivo superior que venham a predispor o indivíduo a sangramento digestivo ou outras condições de risco; e. Síndrome de Cushing decorrente de hiperplasia na suprarrenal não tratada e tumores endócrinos.

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2013⁷¹.

Ao longo dos anos, o número de procedimentos relacionados à cirurgia bariátrica no sistema público de saúde foi crescente. Enquanto no ano de 2008 foram registrados 3.139 procedimentos, o número saltou para 5.227 em 2011. Com o aumento na frequência das intervenções bariátricas, o

custo anual dos procedimentos também aumentou: de US\$9.445.275,83, em 2008, para US\$17.394.863,78 em 2011 (1US\$ = R\$1.81 [2010])⁵⁷. Entre os anos de 2010 e 2015, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) relatou um aumento de 59,6% no número de cirurgias bariátricas realizadas no âmbito do SUS: de 4.489 cirurgias, em 2010, para 7.530 cirurgias bariátricas em 2015⁷².

1.3.1.3. Tratamento medicamentoso

Atualmente, os tratamentos medicamentosos registrados no Brasil para o controle do peso são a sibutramina, o orlistate e a liraglutida².

A sibutramina bloqueia a recaptação de noradrenalina e de serotonina, levando à redução da ingestão alimentar. Em um grande estudo multicêntrico para verificar a segurança do medicamento em longo prazo, foi observado aumento de 16% do risco de desfechos cardiovasculares não fatais combinados no grupo sibutramina em relação ao placebo. Este estudo levou precocemente à proibição da sibutramina na Europa e Estados Unidos. No Brasil, a sibutramina é comercializada como um medicamento de tarja preta e a prescrição médica em receituário B2 e sua utilização deve ser acompanhada de um “Termo de Responsabilidade do Prescritor”².

O orlistate é um análogo da lipstatina, inibidor de lipases gastrintestinais, que promove o aumento da eliminação de triglicerídeos nas fezes e reduz a digestão e absorção dos mesmos. A eficácia de orlistate foi demonstrada por meio de estudos clínicos placebo-controlados em pacientes com obesidade e em pacientes diabéticos, nos quais também promoveu controle da glicemia. Por reduzir a absorção de gorduras, é necessária atenção à possível deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) em longo prazo, podendo ser considerada suplementação com polivitamínicos em pacientes que fizerem uso contínuo deste medicamento².

A liraglutida é um agonista do receptor de GLP-1 e, deste modo, promove o aumento da sensação de saciedade e redução do apetite através do estímulo dos neurônios POMT e CART responsáveis por aumentar a saciedade, e inibição dos neurônios NPY e AgRP que aumentam a fome. A eficácia de liraglutida foi demonstrada em quatro estudos clínicos placebo-controlados, onde foi observada redução significativa do peso corporal e melhora no controle glicêmico^{19, 31, 73-76}. Os estudos também verificaram benefícios de manutenção do peso corporal perdido em longo prazo e redução dos sintomas de pacientes com apneia do sono. O medicamento foi considerado bem tolerado.

O resumo das características dos medicamentos está apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Resumo das características dos principais medicamentos indicados para o tratamento da obesidade.

Característica	Sibutramina ⁷⁷	Orlistate ⁷⁸ (74)	Liraglutida ⁶⁷
Mecanismo de ação	Inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina, aumentando saciedade e reduzindo ingestão alimentar.	Inibição da lipase intestinal, resultando na resultando da absorção de 30% da gordura presente na alimentação.	Análogo do GLP-1 agindo via receptores de GLP-1 no SNC, levando a uma redução da ingestão de alimentos.
Eficácia	Perda de peso: Após 2 anos, a diferença de perda de peso entre o grupo sibutramina e placebo foi de 5 kg. Outros desfechos: Sibutramina proporcionou reduções nos níveis de triglicerídeos, colesterol, insulina, peptídeo C e ácido úrico em relação ao placebo.	Perda de peso: Estudos clínicos demonstram que orlistate promoveu maior perda de peso quando comparado ao placebo em 1 ano (-8,76 kg <i>versus</i> -5,81 kg). Em 4 anos de acompanhamento, pacientes tratados com orlistate e placebo tiveram perda média de -5,8 kg e -3 kg, respectivamente. Outros desfechos: Orlistate também foi associado à melhora das comorbidades relacionadas à obesidade, tais como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e diabetes <i>mellitus</i>.	Perda de peso: Houve perda de peso corporal média em 1 ano de -9,2% com liraglutida e de -3,5% com placebo. Em 3 anos, a perda de peso corporal média foi de -7,1% com liraglutida e -2,7% com placebo. Para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, em 1 ano, a perda de peso corporal média com liraglutida foi de -6,0% (3,0 mg) e -4,7% (1,8 mg) <i>versus</i> -2,0% com placebo. Outros desfechos: Liraglutida causou maior redução na HbA1c, glicemia de jejum, pressão arterial, LDL, triglicerídeos, colesterol total em comparação ao placebo. Liraglutida reduziu a frequência média de eventos de apneia e hipopneia em comparação com o placebo. O tratamento com liraglutida foi associado a melhoras na saúde física e funcional dos pacientes, bem como em qualidade de vida relacionada à saúde.

Segurança	Eventos adversos mais comuns: constipação intestinal, boca seca e insônia.	Eventos adversos mais comuns: perdas ou evacuações oleosas, flatulência com perdas oleosas, aumento das evacuações, desconforto/dor abdominal, gases e fezes líquidas, infecções do trato respiratório superior, gripe, cefaleia e hipoglicemia.	Eventos adversos mais comuns: cefaleia, náusea, vômito, diarreia e constipação intestinal.
Restrições	Não utilizar em pacientes com histórico de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 com pelo menos 1 outro fator de risco, isto é, hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual do tabagismo ou nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria; pacientes com história de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular; pacientes com hipertensão controlada inadequadamente; pacientes com história ou presença de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia; pacientes recebendo outros medicamentos de ação central para a redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos; pacientes recebendo inibidores da monoaminoxidase.	Não utilizar em: pacientes com síndromes de má absorção crônica ou colestase. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. O orlistate não deve ser administrado a mulheres que estão amamentando.	Não é recomendado o uso por pacientes com insuficiência cardíaca congestiva NYHA (<i>New York Heart Association</i>) classe IV; pacientes com ≥ 75 anos de idade; indivíduos tratados com outros medicamentos para controle de peso; pacientes com obesidade secundária a doença endócrina; distúrbios alimentares ou em tratamento com outros medicamentos que podem causar ganho de peso; com insuficiência renal grave; com insuficiência hepática grave; com doença inflamatória intestinal; ou com gastroparesia diabética. Liraglutida não deve ser utilizada como substituto de insulina em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> . Liraglutida é contraindicada para mulheres grávidas e que estão amamentando

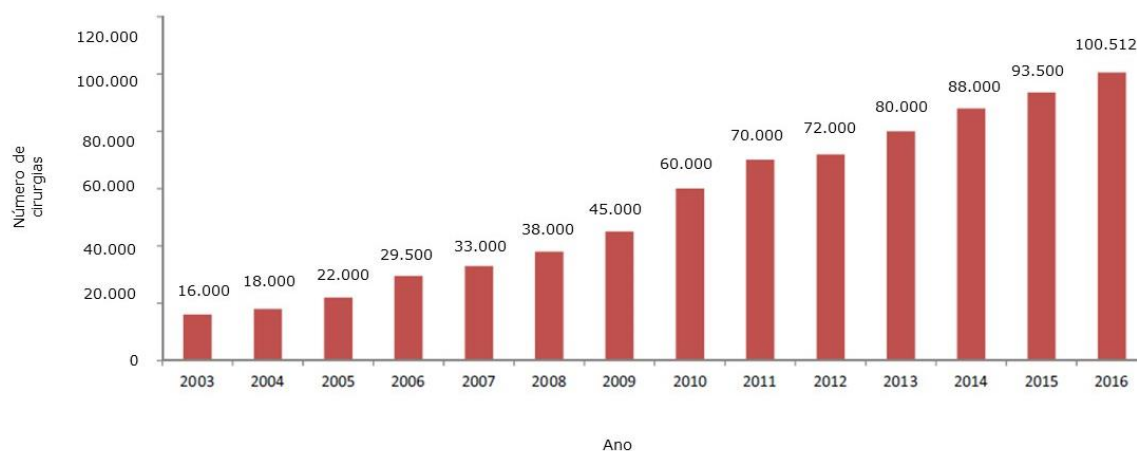
1.3.1.4. Cirurgia bariátrica

A intervenção cirúrgica em pacientes com obesidade surge na necessidade de tratar indivíduos não responsivos. A cirurgia bariátrica começou a ser estudada na década de 1950, tendo sua técnica aperfeiçoada ao longo dos anos⁷⁹. Os procedimentos cirúrgicos no passado foram divididos em restritivos, em que o tamanho da bolsa gástrica é muito reduzido; procedimentos disabsortivos, na qual a má absorção de nutrientes contribui para a perda de peso; e uma combinação de ambos (mista). Atualmente, acredita-se que tal subdivisão seja simplista e imprecisa. Há ampla evidência de que vias de sinalização neural e endócrinas que afetam os comportamentos alimentares, redução de apetite, saciedade, ingestão de energia e possivelmente atividade física ocorrem em uma extensão variável, de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico⁸⁰.

As cirurgias restritivas intervêm apenas no estômago, provocando a redução do espaço para o alimento dentro da cavidade gástrica. A principal consequência observada é o aumento da saciedade dos indivíduos com menores quantidades de alimentos ingeridas. Por outro lado, as cirurgias mistas intervêm não só no estômago, mas também no intestino. A cirurgia mista, além de garantir a sensação de saciedade com menor consumo de alimento, também diminui a absorção de nutrientes⁷⁹.

Atualmente, o Brasil se encontra em segundo lugar no ranking de países que mais realizam cirurgia bariátrica. O crescimento do número de cirurgias bariátricas no Brasil ao longo do tempo está representado na Figura 11. O número de procedimentos aumentou de cerca de 16 mil cirurgias em 2003 para mais de 100 mil em 2016, incluindo tanto as cirurgias realizadas no sistema público quanto no sistema privado de saúde⁸¹.

Figura 11. Número de cirurgias bariátricas realizadas ao longo do tempo no Brasil.



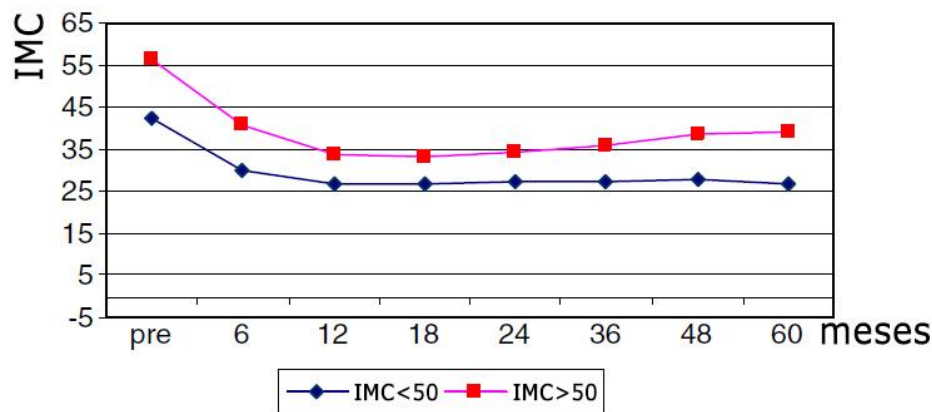
Fonte: Adaptado de Cazzo et al. (2018)⁸¹.

1.3.1.5. Necessidades médicas não atendidas

Muitos pacientes com obesidade não conseguem perder peso apenas por meio de intervenções dietéticas e realização de atividades físicas⁶⁶. Além disso, quando indivíduos com obesidade conseguem perder peso, há grande dificuldade em manter o peso atingido. Os pacientes tipicamente retornam ao peso inicial dentro de dois anos⁸². Como mencionado previamente, a obesidade é acompanhada por um aumento do risco de diversas comorbidades, com impacto direto na capacidade funcional, incluindo redução da performance muscular, mobilidade e força, além de limitações posturais e de equilíbrio⁸³, além do risco específico de osteoartrite^{35, 36}, que podem dificultar o engajamento ao exercício físico com a intensidade e frequência necessárias para perda de peso. Resultados do estudo ELSA-Brasil aponta que o sobrepeso em homens e mulheres com dislipidemia, bem como a obesidade em homens e mulheres com dislipidemia ou hipertensão arterial, são fatores associados a uma menor aderência às recomendações de atividade física, em análise ajustada⁸⁴.

Atualmente, nenhum tratamento medicamentoso para pacientes com obesidade é disponibilizado pelos sistemas de saúde público ou privado em âmbito nacional. A cirurgia bariátrica é o único tratamento com cobertura no âmbito público e privado; apesar de ser um método considerado eficiente, este tipo de intervenção é utilizado apenas em último recurso e constitui uma grande carga financeira aos sistemas de saúde^{85, 86}. Além disso, o reganho de peso é um fenômeno comum entre os pacientes que realizaram cirurgia bariátrica (Figura 12)⁸⁷, onde a recuperação de 10 a 15% do peso mínimo atingido é considerada normal⁸⁸.

Figura 12. Tendência no reganho de peso de pacientes que realizaram cirurgia bariátrica em relação ao IMC inicial.



Fonte: Adaptado de Magro et al. (2008)⁸⁷.

Desse modo, há uma grande lacuna terapêutica que antecede o contexto da intervenção cirúrgica, sendo necessário oferecer aos pacientes alternativas para o controle de peso em longo prazo e antes do agravamento da condição.

Figura 13. Intervenções farmacológicas recomendadas de acordo com o percentual de perda de peso e necessidade não atendida no ciclo de tratamento da obesidade no Brasil



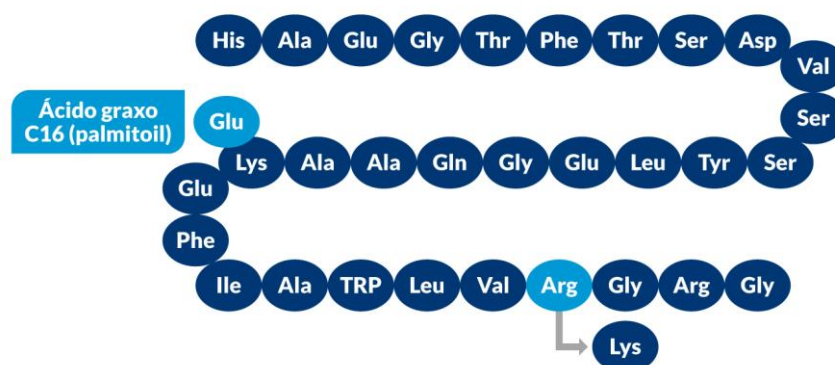
Fonte: Adaptado de Concourlas, 2013⁸⁹; LABS Consortium, 2017⁹⁰; The George Washington University⁹¹; Jensen, 2014⁶⁵

Conforme recomendações da FFN, há indicação de uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade como segunda linha de tratamento, após intervenção em estilo de vida e em pacientes com necessidade de cuidado especializado e em primeira linha para aqueles pacientes cuja obesidade comprometa sua autonomia ou com disfunção grave em função orgânica, e para os quais a mudança no estilo de vida é limitada¹⁶.

1.3.2. Liraglutida (Saxenda®)

A liraglutida é um análogo do GLP-1, que age como agonista do receptor do mesmo, e foi produzida a partir da tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*⁶⁷. A liraglutida apresenta homologia de 97% em relação à sequência do GLP-1 humano⁹². A fórmula estrutural da liraglutida está representada na Figura 14.

Figura 14. Representação estrutural da liraglutida.



Fonte: Adaptado de RxList, 2018⁹³.

Liraglutida (Saxenda®) é o primeiro análogo de GLP-1 aprovado para o tratamento da obesidade. O medicamento é apresentado como solução injetável de liraglutida (6 mg/mL) para administração por via subcutânea⁶⁷.

Quadro 2. Características de liraglutida (Saxenda®)⁶⁷.

Tipo	Medicamento
Nome do princípio ativo	Liraglutida
Nome comercial	Saxenda®
Apresentação	Solução injetável de liraglutida 6 mg/mL, disponível em sistema de aplicação preenchido com 3 mL cada. O sistema de aplicação Saxenda® pode dispensar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg. Cada embalagem contém 3 sistemas de aplicação.
Forma de administração	Subcutânea
Composição	Cada mL de solução injetável contém 6 mg de liraglutida. Excipientes: fosfato de sódio dibásico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, hidróxido de sódio (ajuste de pH), ácido clorídrico (ajuste de pH) e água para injetáveis.

No Brasil, liraglutida (Saxenda®) foi aprovado pela ANVISA em fevereiro de 2016⁹⁴, indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com IMC de:

- 30 kg/m² ou maior (obesidade – muito acima do peso) ou,
- 27 kg/m² ou maior (sobrepeso – acima do peso) e problemas de saúde relacionados ao peso (como diabetes, pressão arterial elevada, níveis anormais de gorduras no sangue, problemas respiratórios durante o sono chamado de apneia obstrutiva do sono)⁶⁷.

Liraglutida (Saxenda®) foi aprovado nos Estados Unidos pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) em 2014⁹⁵, e recebeu aprovação na União Europeia pelo *European Medicines Agency* (EMA) em 2015⁹⁶. O medicamento também é licenciado na Alemanha, Arábia Saudita, Austrália, Barém, Bélgica, Brasil, Canadá, Catar, Chile, Coreia do Sul, Croácia, Dinamarca, Emirados Árabes Unidos, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, Grécia, Holanda, Hong Kong, Israel, Itália, Kuwait, Líbano, México, Portugal, Reino Unido, Rússia, Suécia e Suíça.

No Brasil, a ampliação de uso do liraglutida (Saxenda®) foi aprovada pela ANVISA em agosto de 2020 para o controle de peso em adolescentes a partir de 12 anos, em associação a aconselhamento de nutrição saudável e atividade física, com:

- peso corporal acima de 60 kg e
- obesidade (IMC correspondendo a $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ para adultos por pontos de corte internacionais)⁶⁷.

1.3.2.1. Mecanismo de ação

De modo semelhante ao GLP-1 endógeno, liraglutida (Saxenda®) se liga ao receptor de GLP-1 e o ativa. Estes receptores são encontrados em diversos órgãos e tecidos, incluindo o pâncreas, estômago, intestino, coração, rins e o sistema nervoso central e periférico. Uma vez ativado, diversos processos são desencadeados. Dentre eles, ocorre a redução da velocidade de esvaziamento gástrico e a regulação da fome por meio da redução do mesmo e do aumento de saciedade, promovendo a diminuição do consumo calórico e a perda de peso⁹² (Figura 15).

Figura 15. Mecanismo de ação de liraglutida (Saxenda®).



Fonte: Adaptado de Onge et al. (2016)⁹²

1.3.2.2. Posologia e modo de usar

Liraglutida (Saxenda®) é administrado uma vez ao dia, e é recomendado que sua aplicação ocorra por volta do mesmo horário todos os dias, independentemente das refeições. O medicamento deve ser injetado por via subcutânea no abdome, coxa ou parte superior do braço. O local da injeção

e o horário das aplicações podem ser alterados sem ajuste da dose⁶⁷. As instruções de uso estão apresentadas no ANEXO 1. Bula de liraglutida (Saxenda®).

A dose inicial recomendada é de 0,6 mg, e deve ser aumentada para 3,0 mg em incrementos de 0,6 mg com intervalos de pelo menos uma semana. O cronograma de escalonamento de dose listado na Tabela 9 deve ser utilizado para todos os pacientes, com o objetivo de melhorar a tolerância gastrintestinal⁶⁷.

Se durante o cronograma o paciente não tolerar uma dose maior, o período de escalonamento poderá ser estendido em até uma semana. Não é recomendado exceder a dose diária de 3,0 mg⁶⁷.

Na situação de esquecimento de alguma aplicação, caso o paciente se lembre dentro de 12 horas de quando geralmente a dose é aplicada, pode-se aplicar a dose esquecida. Porém, passadas mais de 12 horas desde o horário em que o paciente faz a aplicação, o esquema de dose na frequência diária deve ser retomado conforme prescrito na próxima dose programada, sem que ocorram aplicações adicionais ou aumento da dose para compensar a dose esquecida⁶⁷.

Tabela 9. Cronograma de escalonamento da dose de liraglutida (Saxenda®)⁶⁷.

Etapa	Dose/dia	Semanas
Titulação: escalonamento da dose por 4 semanas	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose de manutenção	3,0 mg	

O paciente deve ser avaliado após pelo menos três meses na dose diária de 3,0 mg para consideração dos efeitos do tratamento. O tratamento com liraglutida (Saxenda®) deve ser descontinuado após 12 semanas sob a dose de 3,0 mg/dia caso o paciente não apresente perda ponderal $\geq 5\%$ do peso inicial⁶⁷.

Para adolescentes com idade entre 12 e 18 anos e acima de 60 kg, um cronograma similar ao de adultos para escalonamento da dose deve ser utilizado. A dose deve ser aumentada até 3,0 mg (dose de manutenção) ou até a dose máxima tolerada ser atingida. Doses diárias maiores que 3,0 mg não são recomendadas. Saxenda® não é recomendado para uso em crianças abaixo de 12 anos de idade ou em adolescentes (entre 12 e 18 anos) com peso corporal igual ou abaixo de 60 kg⁶⁷.

1.3.2.3. Farmacocinética

Absorção

Após a administração subcutânea, a concentração máxima de liraglutida é alcançada em 11 horas. A concentração média de liraglutida no estado de equilíbrio (AUC_t/24) atingiu aproximadamente 31 nmol/L em indivíduos com obesidade após a administração de liraglutida (Saxenda®). A exposição de liraglutida foi aumentada proporcionalmente à dose e a biodisponibilidade absoluta após a administração subcutânea foi de aproximadamente 55%⁶⁷.

Distribuição

O volume médio aparente de distribuição após a administração subcutânea é de 20-25L (para uma pessoa com peso aproximado de 100 kg). A liraglutida liga-se amplamente às proteínas plasmáticas (>98%)⁶⁷.

Metabolismo/biotransformação

Durante 24h após a administração de uma dose única de [3H]-liraglutida em indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi a liraglutida inalterada. Dois metabólitos plasmáticos secundários foram detectados ($\leq 9\%$ e $\leq 5\%$ de exposição plasmática total ao radioisótopo)⁶⁷.

Eliminação

A liraglutida é metabolizada endogenamente de forma semelhante às proteínas grandes, sem que um órgão específico tenha sido identificado como via principal de eliminação. Após uma dose de [3H]-liraglutida, a liraglutida intacta não foi detectada na urina ou fezes. Apenas uma pequena parte da radioatividade administrada foi excretada na forma de metabólitos relacionados à liraglutida na urina ou fezes (6% e 5%, respectivamente). A radioatividade na urina e fezes foi excretada principalmente durante os primeiros 6 a 8 dias, respectivamente, e correspondeu a três metabólitos menores. A depuração média após a administração da dose de manutenção subcutânea de liraglutida (Saxenda®) é de aproximadamente 0,9 a 1,4 L/h, com meia-vida de eliminação de cerca de 13 horas⁶⁷.

1.3.2.4. Farmacodinâmica

Os efeitos farmacodinâmicos de liraglutida (Saxenda®) foram observados por meio de ensaios clínicos e estudos farmacológicos. O medicamento, associado à dieta hipocalórica e atividade física, promoveu a redução de peso predominantemente devido à redução da massa gordurosa e não perda de massa magra corporal. Além disso, as reduções relativas de gordura visceral foram superiores à gordura subcutânea com uso de liraglutida (Saxenda®)⁶⁷.

Liraglutida (Saxenda®) aumentou as taxas de saciedade e plenitude pós-prandial, diminuiu as taxas de consumo prospectivo de alimentos e reduziu o consumo calórico “ad libitum”. O medicamento também causou uma diminuição na velocidade do esvaziamento gástrico durante a primeira hora após a refeição e reduziu o nível total de glicose pós-prandial que surgiu na circulação. Liraglutida (Saxenda®) também causou diminuição nas concentrações de glucagon, insulina e insulina incrementais após as refeições⁶⁷.

1.3.2.5. Programa clínico de liraglutida (Saxenda®)

A evidência clínica de liraglutida (Saxenda®) na redução de peso de pacientes com obesidade é proveniente de um programa clínico robusto, composto por quatro ensaios clínicos randomizados de fase III^{31, 73-75}.

O programa *SCALE (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence)* demonstrou redução de peso significativa em pacientes com obesidade que fizeram uso de liraglutida (Saxenda®) acompanhado de dieta hipocalórica e atividade física ao longo de um⁷³ e três anos¹⁹, com aumento da qualidade de vida dos participantes^{76, 97}. Além disso, o benefício também foi observado para pacientes com obesidade e diabetes⁷⁴, apneia do sono³¹ e como manutenção do peso perdido durante a realização prévia de dieta hipocalórica e atividade física por pacientes com obesidade, promovendo ainda perda de peso adicional⁷⁵.

Adicionalmente, o perfil de segurança de liraglutida (Saxenda®) foi consistente e o medicamento foi bem tolerado. A maioria dos sinais de segurança observados foram eventos gastrointestinais não graves, com ocorrência no início do tratamento, durante a adaptação do paciente à dose de uso.^{19, 31, 73-76, 97}

O resumo das principais características dos estudos e resultados obtidos está apresentado na Tabela 10.

Tabela 10. Principais características do programa *SCALE*.

Estudo	<i>SCALE</i> Obesidade e pré-diabetes ^{19, 73, 76, 97}	<i>SCALE</i> Diabetes ⁷⁴	<i>SCALE</i> Manutenção ⁷⁵	<i>SCALE</i> Apneia do sono ³¹
População estudada	Pacientes com sobrepeso ou obesidade com ou sem pré diabetes	Pacientes com obesidade ou sobrepeso e diabetes tipo 2	Pacientes com obesidade ou sobrepeso que perderam ≥5% do peso corporal com dieta hipocalórica e atividade física	Pacientes com obesidade e apneia do sono
Número de pacientes	3.731	846	422	359
Tempo de acompanhamento	56 e 160 semanas de tratamento + 12 semanas sem medicação	56 semanas de tratamento + 12 sem medicação	12 semanas de <i>run-in</i> + 56 semanas de tratamento + 12 sem medicação	32 semanas de tratamento + 2 semanas sem medicação
Intervenção	Liraglutida (3,0 mg)	Liraglutida (1,8 ou 3,0 mg)	Liraglutida (3,0 mg)	Liraglutida (3,0 mg)
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Desfecho primário	Mudança no peso corporal (56 semanas) e avaliação da evolução do pré-diabetes em DM2 (160 semanas)	Mudança no peso corporal	Mudança no peso corporal	Redução da severidade da apnéia obstrutiva do sono
Resultados	Pacientes que completaram o estudo atingiram perda de peso corporal média em 1 ano de -9,2% com liraglutida <i>versus</i> -3,5% com placebo; Pacientes que completaram o estudo atingiram perda de peso corporal média em 3 anos de -7,1% com liraglutida <i>versus</i> -2,7% com placebo. Houve 80% de redução de risco de pacientes pré-diabéticos evoluírem para DM2.	Pacientes tratados com liraglutida tiveram perda de peso corporal média de -6,0% (3,0 mg) e -4,7% (1,8 mg) <i>versus</i> -2,0% com placebo.	Pacientes que completaram o estudo atingiram perda de peso adicional média em 1 ano de -6,2% com liraglutida <i>versus</i> -0,2% com placebo.	Liraglutida reduziu a frequência média de eventos de apneia e hipopneia (-12,2 eventos/hora) em comparação com o placebo (-6,1 eventos/hora).

Nota: DM2, diabetes mellitus tipo 2.

1.3.3. Considerações sobre a cirurgia bariátrica como comparador potencial

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Sobrepeso e Obesidade em Adultos, aprovado em novembro de 2020⁹⁸ e Linha de Cuidado de Obesidade no Adulto⁹⁹, o tratamento da obesidade é complexo e deve ser abordado de forma multidisciplinar, com pilares envolvendo educação alimentar e nutricional, estímulo à atividade física e mudança no estilo de vida (tratamento convencional). A cirurgia bariátrica, no entanto, é considerada um recurso terapêutico rigoroso ofertado pelos serviços de Atenção Hospitalar Especializada com critérios específicos bem definidos e apenas após o insucesso dos tratamentos realizados anteriormente pela Atenção Primária e Atenção Ambulatorial Especializada.

As indicações para a cirurgia bariátrica incluem:

- Paciente com **IMC maior ou igual a 50 kg/m²**, independente do tempo de tratamento prévio;
- Paciente com **IMC entre 40 e 49,99 kg/m²**, independente da presença de comorbidades, **quando esgotadas as possibilidades terapêuticas** na Atenção Primária e/ou na Atenção Ambulatorial Especializada, por **no mínimo dois anos** e que tenham seguido protocolos clínicos;
- Paciente com **IMC entre 35 e 39,99 kg/m²**, com alguma das seguintes **comorbidades**: risco cardiovascular maior que 20% em 10 anos, DCV, hipertensão arterial de difícil controle, diabetes mellitus de difícil controle, síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (apneia do sono) ou doença articular degenerativa, **sem sucesso no tratamento clínico longitudinal** realizado por **no mínimo dois anos** e que tenham seguido protocolos clínicos.

A indicação pretendida neste pedido de incorporação é de pacientes com obesidade e **IMC maior ou igual a 35kg/m²**, pré-diabetes (definida de acordo com os critérios da *American Diabetes Association* [ADA] 2010) e com alto risco de DCV, definido pela presença de uma ou mais das seguintes condições:

- Colesterol total > 193,35mg/dL (5mmol/L);
- PAS >140 mmHg;
- HDL < 38,67mg/dL (1,0 mmol/L) para homens e < 50,27mg/dL (1,3 mmol/L) para mulheres.

Apesar de reconhecer um certo nível de sobreposição entre a indicação pretendida e as indicações para cirurgia bariátrica listadas previamente, especialmente a terceira indicação, não consideramos que essa sobreposição seja suficiente para considerar que o tratamento cirúrgico seja um comparador direto do tratamento clínico associado a liraglutida 3,0mg.

Primeiramente, pela indicação da cirurgia bariátrica em pacientes com IMC entre 35 e 39,99 kg/m² ocorrer na presença de comorbidades de difícil controle, na ausência de sucesso de tratamento

longitudinal que tenham seguido protocolos clínicos. Na indicação pretendida, a diabetes não estaria contemplada, sendo sua prevenção um dos benefícios clínicos esperados com a inclusão do tratamento. Já a principal sobreposição é a presença de hipertensão arterial. Nesse sentido, apenas uma parcela dos pacientes com indicação à cirurgia bariátrica estaria contemplada pela indicação pretendida para liraglutida.

Adicionalmente, apesar de reconhecermos os esforços do SUS, a disponibilidade para realização das cirurgias bariátricas no Brasil não é suficiente para atender toda a população que possui indicação para a cirurgia, incluindo a população potencial pretendida para liraglutida 3,0mg. Isto pode ser verificado a partir de análises cruzadas entre a estimativa de prevalência de obesidade com IMC ≥ 35 kg/m² com pré-diabetes e hipertensão arterial e/ou dislipidemia e número de cirurgias bariátricas realizadas anualmente no SUS, que estão descritas a seguir.

Utilizando dados da avaliação antropométrica realizada na Pesquisa Nacional de Saúde – PNS de 2019^{9, 100}, e scripts em linguagem R para reproduzir os cálculos da PNS 2013 e 2019, disponibilizados pela Fundação Osvaldo Cruz, foi estimada a prevalência na ordem de 1,29% em homens e 4,16% em mulheres com IMC ≥ 35 kg/m² e que apresentaram diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e/ ou dislipidemia¹⁰¹.

Malta *et al.* (2019), descreveram a prevalência de diabetes determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira em análise de dados laboratoriais também coletados pela PNS, entre 2014 e 2015. Entre os resultados listados, foi possível identificar a prevalência de pré-diabetes seguindo os mesmos critérios da ADA, também utilizados pelo estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* (hemoglobina glicada entre 5,7 a 6,4%, 15,9% em homens e 17,8% em mulheres)¹⁰².

Combinando estas prevalências com as estimativas da população brasileira com 18 anos ou mais para os próximos 5 anos¹⁰³ (Tabela 11), realizou-se a estimativa da população-alvo pretendida para liraglutida (

Tabela 12).

Tabela 11. População brasileira estimada por sexo para os anos de 2023 a 2027

População Adulta brasileira	2023	2024	2025	2026	2027
Homens	78.678.069	79.452.720	80.175.267	80.872.272	81.544.632
Mulheres	84.787.207	85.635.751	86.431.286	87.199.432	87.941.205

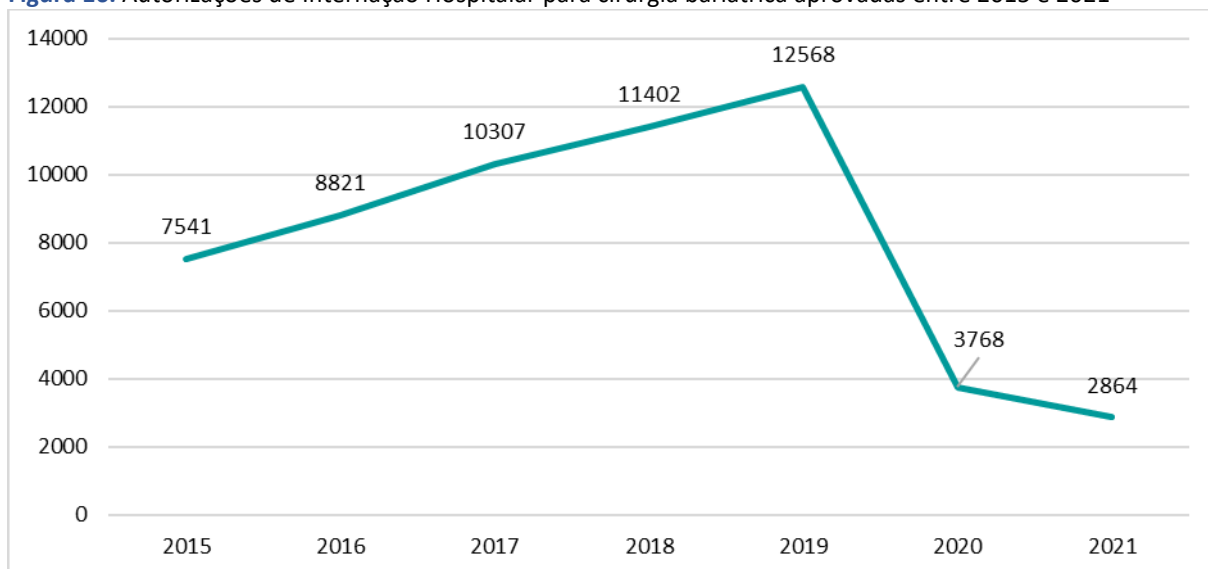
Tabela 12. População-alvo estimada em 5 anos

População-alvo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Homens	161.859	163.453	164.939	166.373	167.756	824.380
Mulheres	628.402	634.691	640.588	646.281	651.778	3.201.740
Total	790.261	798.144	805.527	812.654	819.535	4.026.120

Consultando dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS) buscou-se verificar nos últimos 3 anos, o número de Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) aprovadas (reduzidas) com indicação de procedimentos de cirurgias bariátricas realizadas no SUS¹⁰⁴. Os resultados identificados estão resumidos na Tabela 13 e Figura 16, a seguir.

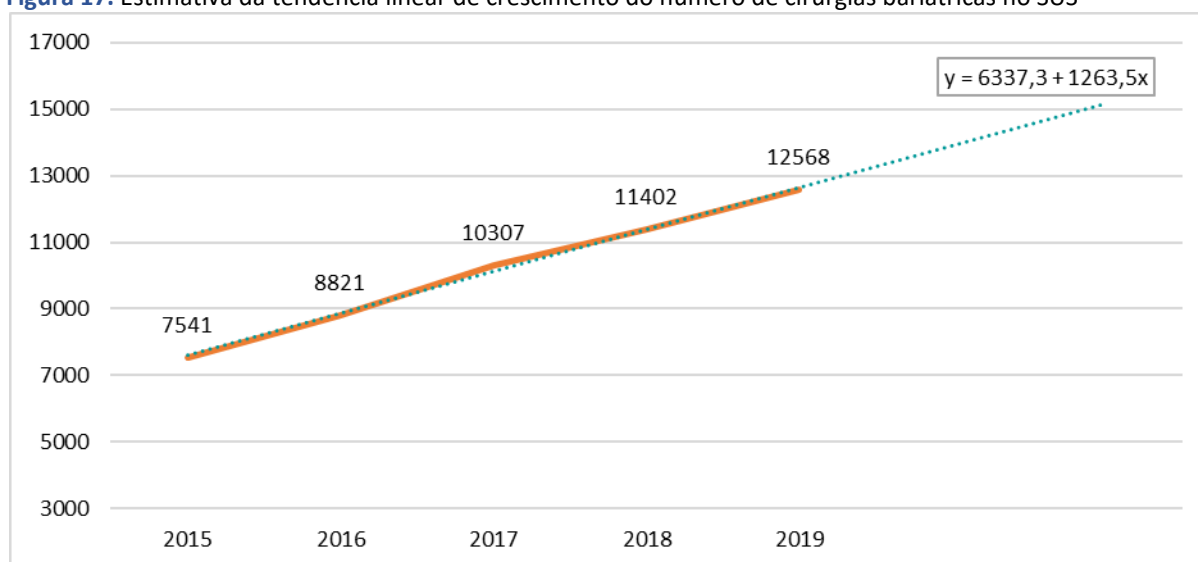
Tabela 13. Autorizações de Internação Hospitalar para cirurgia bariátrica aprovadas

Procedimento	2016	2017	2018	2019	2020	2021
0407010122 - Gastrectomia c/ ou s/ desvio duodenal	19	20	19	27	13	25
0407010173 - Gastroplastia c/ derivação intestinal	8.423	9.803	10.610	11.478	3.129	1.932
0407010181 - Gastroplastia vertical com banda	64	49	26	22	13	7
0407010360 - Gastrectomia vertical em manga (sleeve)	315	217	208	235	58	66
0407010386 - Cirurgia bariátrica por videolaparoscopia	-	218	539	806	555	834
Total	8.821	10.307	11.402	12.568	3.768	2.864

Figura 16. Autorizações de Internação Hospitalar para cirurgia bariátrica aprovadas entre 2015 e 2021

Identifica-se que nos 5 anos antes da pandemia de COVID-19, havia um crescimento linear do número de cirurgias bariátricas realizadas, e que nos anos de 2020 e 2021 houve uma queda importante no número destes procedimentos. Para evitar considerar o impacto da pandemia sobre a estimativa da fração de pacientes da população-alvo que teriam acesso a bariátrica nos próximos 5 anos, foram utilizados os dados em projeção linear baseada nos anos de 2015 a 2019 (Figura 17). Com uso da equação estimada, assumiu-se que em 2023 haveria uma retomada do número de cirurgias similar ao observado em 2019, com crescimento seguindo a tendência linear observada nos anos anteriores.

Figura 17. Estimativa da tendência linear de crescimento do número de cirurgias bariátricas no SUS



Com essas estimativas, calculou-se a fração da população-alvo que potencialmente seria submetida a cirurgia bariátrica no período (Tabela 14).

Tabela 14. Estimativa da fração da população-alvo que potencialmente seria submetida a cirurgia bariátrica em 5 anos

População-alvo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Total	790.261	798.144	805.527	812.654	819.535	4.026.120
Cirurgias bariátricas*	12.655	13.918	15.182	16.445	17.709	75.909
Fração	1,60%	1,74%	1,88%	2,02%	2,16%	1,89%

Nota: *Número de cirurgias baseado na projeção linear do número de cirurgias estimado para 2019 e projetado para os 4 anos subsequentes.

Em resumo, ainda que seja considerada uma estimativa otimista do número de bariátricas disponíveis anualmente no SUS e desconsiderando o impacto da pandemia sobre o avanço na

disponibilização destes procedimentos, estimou-se que apenas cerca de 2% da população-alvo pretendida para liraglutida 3,0mg teria acesso a realização do tratamento cirúrgico. Assim, embora haja teoricamente uma sobreposição sobre as indicações, na prática, pela cirurgia bariátrica estar disponível para apenas uma pequena fração da população-alvo, não deve ser considerada como um comparador direto.

Ademais, de acordo com estimativas de uma revisão sistemática publicada em 2015, incluindo estudos que descrevessem o perfil de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica pelo SUS, o IMC médio dos pacientes é de 48,6 kg/m² (IC95% 44,5 – 47,3kg/m²)¹⁰⁵. Portanto, uma parcela considerável da população-alvo, com IMC entre 35 e 40 kg/m² provavelmente representam uma parcela pequena dos pacientes que efetivamente realizam a cirurgia bariátrica no Brasil.

Um fator adicional sobre cirurgias bariátricas a ser considerado é o tempo de espera para acesso aos procedimentos. Múltiplos estudos reportaram que o tempo de espera em fila para cirurgia bariátrica no Brasil é, em média, de 2 a 3 anos, com amplitude de variação de 1 a 7 anos¹⁰⁶⁻¹¹⁴.

Para corroborar com as informações analisadas, foi solicitado via Lei de Acesso à Informação, dados sobre o tempo de espera em fila para cirurgia bariátrica no estado de São Paulo. Segundo os dados obtidos pela Secretaria Estadual de Saúde (SES) de São Paulo, o tempo de espera médio prévio à pandemia (ano de 2019) estava em concordância com os valores identificados na literatura (~2,5 anos). Os dados obtidos através da SES também confirmaram que a pandemia de COVID-19 impactou as filas de espera, com redução do tempo médio em fila devido à suspensão de cirurgias eletivas e suspensão do acompanhamento na atenção básica, levando muitos pacientes a saírem do peso adequado e perderem a indicação para a cirurgia. Inclusive, considera-se que a intervenção proposta possa ser uma ferramenta adicional no controle de peso desses pacientes em fila para a cirurgia bariátrica.

Tabela 15. Tempo de médio de espera em fila para cirurgia bariátrica no estado de São Paulo.

Tempo de espera	2019	2020*	2021*
Médio	926 dias (2,54 anos)	583 dias (1,60 anos)	208 dias (0,57 anos)
Mínimo	779 dias (2,13 anos)	410 dias (1,12 anos)	46 dias (0,13 anos)
Máximo	1136 dias (3,11 anos)	773 dias (2,12 anos)	405 dias (1,11 anos)

Nota: *Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo informou que a pandemia de covid-19 impactou as filas de espera com a suspensão de cirurgias eletivas e suspensão do acompanhamento na atenção básica, que levou muitos pacientes a saírem do peso adequado para cirurgia.

Com o exposto, consideramos que o comparador adequado para liraglutida 3,0mg é o tratamento clínico convencional oferecido pelo SUS. A cirurgia bariátrica será considerada nas estimativas de custo-efetividade como um tratamento que pode ocorrer em uma parcela da população a cada ano, gerando consequências financeiras e clínicas, as quais serão mais bem detalhadas na descrição da avaliação econômica completa.

2. Revisão Sistemática

2.1. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar, através de busca ampla em bases de dados, o efeito de liraglutida 3,0mg (Saxenda®) em pacientes com obesidade e IMC acima de 35 kg/m², pré-diabetes e de alto risco de DCV em comparação com tratamento convencional baseado em medidas de estilo de vida.

2.2. Metodologia

2.2.1. Definições gerais

A questão de pesquisa para esta revisão foi estruturada no formato PICOT apresentada na Tabela 16.

Tabela 16. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT

Característica	Definição
P (população)	Indivíduos com obesidade e IMC acima de 35 kg/m ² , pré-diabetes* e alto risco de DCV**.
I (intervenção)	Liraglutida 3,0 mg (Saxenda)
C (comparador)	Placebo e ou/tratamento convencional (medidas de estilo de vida, tais como dieta e exercício físico)
O (desfecho)	Redução do peso corporal ou índice de massa corpórea (IMC), controle glicêmico, desenvolvimento de diabetes, controle de outros fatores de risco cardiovasculares, desfechos relatados pelo paciente (<i>patient reported outcomes</i> – PROs) e desfechos de segurança
T (desenho do estudo)	Ensaio clínico randomizado

Nota: * O diagnóstico de pré-diabetes foi baseado no cumprimento de pelo menos um dos três critérios da American Diabetes Association (ADA) (2010), em duas avaliações consecutivas: 5,7 a 6,4% de hemoglobina glicada ou concentração de glicose plasmática em jejum entre 100 mg/dL (5,6 mmol/L) e 125 mg/dL (6,9 mmol/L), ou concentração de glicose plasmática 2 horas pós-exposição entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e 199 mg/dL (11,0 mmol/L)¹¹⁵. ** Alto risco de DCV foi definido como o cumprimento de pelo menos um dos seguintes critérios: Colesterol total > 193,35mg/dL (5mmol/L) ou PAS >140 mmHg ou HDL <38,67mg/dL (1.0 mmol/L) para homens e < 50,27mg/dL 1.3 mmol/L para mulheres ou outra definição aplicada na publicação).

2.2.2. Estratégias de busca

As buscas foram conduzidas no dia 01/12/2021 por estudos indexados nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Foram utilizados descritores e sinônimos para a população de interesse, intervenção e tipo de estudo, com a adaptação necessária a cada base de dados. Para a população, não foram incluídos termos referentes ao risco de DCV e pré-diabetes para aumentar a amplitude da busca. As estratégias de busca e resultados de cada busca estão descritas na Tabela 17, a seguir.

Tabela 17. Estratégia de busca

Índice	Estratégia	Hits
PubMed		
#1	"Obesity"[MeSH Terms] OR "Obesity" OR "obeses" OR "obese" OR "obesities"	406.889
#2	"Liraglutide"[Mesh] OR "Liraglutide"[tiab] OR "Saxenda"[tiab]	3.446
#3	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	5.905.693
#4	#1 AND #2 AND #3	682
Embase		
#1	'obesity'/exp OR 'obesity' OR 'obese' OR 'obeses' OR 'obesities'	722.572
#2	'liraglutide'/exp OR 'liraglutide':ab,ti OR 'saxenda':ab,ti	10.491
#3	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2.846.199
#4	#1 AND #2 AND #3	1.562
CENTRAL		
#1	MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees	15.210
#2	"Obesity" OR "obeses" OR "obese" OR "obesities"	50.652
#3	MeSH descriptor: [Liraglutide] explode all trees	761
#4	"Liraglutide" OR "Saxenda"	2.091
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	748
#6	#5 em "Trials"	731
Total		2.975
	Duplicatas removidas	910
	Para seleção	2.064

Nota: Busca realizada em 01/12/2021.

2.2.3. Seleção e avaliação dos estudos

Os resultados das buscas em bases de dados foram incluídos em um programa de gerenciamento de referências (EndNote X9, Clarivate, USA) para remoção de registros duplicados. Os registros restantes foram inseridos no aplicativo online para execução de revisões sistemáticas Rayyan (<https://rayyan.ai/>)¹¹⁶, onde foi realizado o processo de seleção dos estudos.

As referências identificadas através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliadas por meio de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes. A elegibilidade dos estudos foi definida por consenso entre os revisores e em caso de discordância, um terceiro revisor independente foi consultado.

Os critérios de inclusão dos estudos foram ensaios clínicos randomizados (ECR), nos quais a liraglutida 3,0 mg (Saxenda) fosse utilizada para o tratamento da obesidade (IMC acima de 35 kg/m²) em indivíduos sem diabetes. Foram incluídos estudos publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso, sem restrições em relação ao idioma e à data de publicação. Foram excluídos estudos in vitro ou em modelos animais, artigos de revisão, opiniões de especialistas, relatos de casos, ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão.

Todas as publicações foram revisadas, e aquelas identificadas como sendo de relevância para a elaboração desta revisão sistemática foram incluídas. Os desfechos foram definidos a priori, conforme Tabela 16. Os artigos incluídos são descritos de maneira narrativa a seguir.

2.2.4. Análise dos dados

Para realização da análise qualitativa de estudos incluídos, foram extraídos dados quanto à caracterização da população em estudo, metodologia, e resultados para os desfechos de interesse. Desfechos contínuos foram descritos como média $\pm$ desvio padrão e desfechos categóricos como porcentagens. Não foram conduzidas análises quantitativas, sendo a evidência provida por apenas um estudo e suas publicações. Comparações entre grupos foram apresentadas conforme publicação de origem, sendo medidas como RR, OR ou HR, com seus respectivos IC95%.

2.2.5. Avaliação do risco de viés e qualidade da evidência

O risco de viés para os principais desfechos de interesse de ECRs incluídos foi avaliado através da ferramenta revisada da Colaboração Cochrane, RoB 2¹¹⁷, que considera cinco domínios de viés que compõem uma classificação de viés global para o resultado do desfecho: viés devido ao processo de randomização, viés por desvios da intervenção pretendida, viés devido a dados faltantes, viés na mensuração do desfecho e viés na seleção dos resultados reportados. Cada domínio pode ser julgado como baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés, que segue um algoritmo com

base em questões sinalizadoras que apoiam o julgamento. Para avaliação foi utilizada a ferramenta implementada em Excel, com última atualização em disponível no site <https://www.riskofbias.info/>.

A qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada através do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹¹⁸. O sistema GRADE avalia a qualidade da evidência, considerando cinco critérios para rebaixar a qualidade da evidência (risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) e três critérios para elevar a qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais)¹¹⁸. A avaliação pelo GRADE foi realizada utilizando a ferramenta online GRADEpro GDT (<https://www.gradepro.org/>).

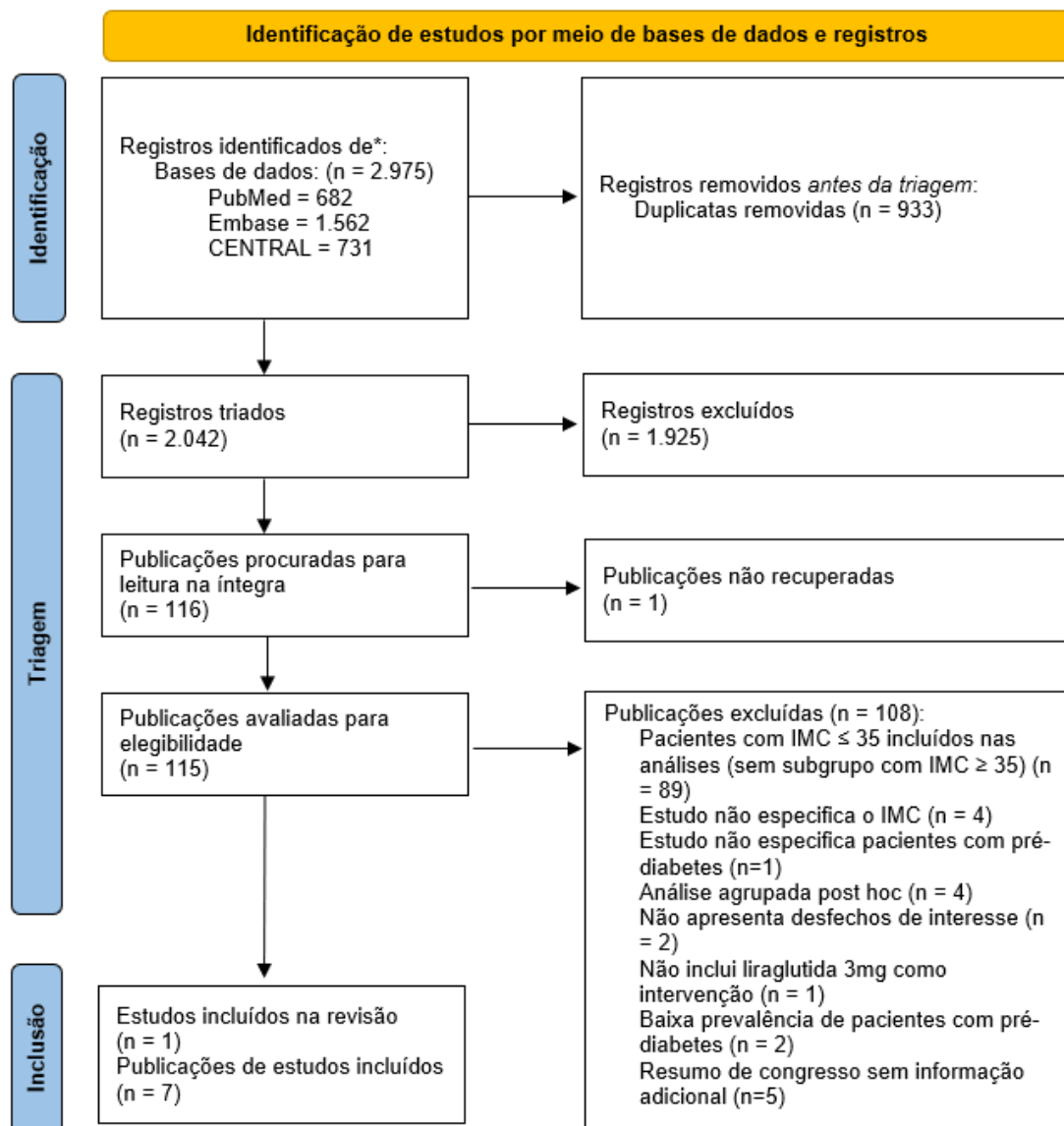
2.3. Resultados

2.3.1. Seleção e inclusão de estudos

A Figura 18 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em busca na literatura, foram identificadas 2.042 referências únicas, das quais 117 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Nenhuma publicação identificada preencheu todos os critérios de elegibilidade definidos na pergunta PICOT, especialmente quanto à característica da população-alvo, de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV. Evidências para essa população específica foram apresentadas pela Novo Nordisk ao *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), para incorporação de liraglutida 3,0 mg com a mesma indicação no Reino Unido, em análise de subgrupo considerando pacientes do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* (NCT01272219). Os resultados para essa análise estão apresentados em seção independente da revisão sistemática.

Por essa razão, os critérios para população na revisão sistemática foram flexibilizados para inclusão de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², com pré-diabetes com ou sem alto risco de DCV. Ao final da seleção, apenas o estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* foi considerado elegível, com resultados descritos em 7 publicações^{19, 73, 76, 97, 119-121}. Duas publicações apresentam resultados para o subgrupo de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m². No entanto, para uma descrição mais completa do estudo em questão, as publicações primárias e de seguimento prolongado para a população completa de análise também foram incluídas. Os estudos excluídos, com os motivos para exclusão, são apresentados no APÊNDICE A.

Figura 18. Fluxograma de seleção de estudos



Nota: Elaboração própria baseado nas recomendações do PRISMA 2020¹²².

2.3.2. Descrição dos estudos incluídos

Conforme descrito previamente, apenas análises secundárias do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* preencheram todos os critérios de inclusão. O estudo primário encontra-se resumido na Tabela 18, e detalhadamente descrito na sequência.

O estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* (NCT01272219) é um ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (191 centros, 27 países), conduzido na Europa, América do Norte, América do Sul (incluindo o Brasil), Ásia, África e Austrália.

Os participantes elegíveis deveriam ter pelo menos 18 anos de idade, IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥27 kg/m² com comorbidades (hipertensão e/ou dislipidemia). Os critérios de exclusão foram: diabetes

tipo 1 ou 2, utilização de medicamentos de aumento ou redução de peso, realização prévia de cirurgia bariátrica, histórico de pancreatite ou transtornos psiquiátricos graves (incluindo transtorno depressivo maior) e/ou histórico familiar ou pessoal de neoplasia endócrina múltipla tipo 2, ou ainda carcinoma medular tireoidiano.

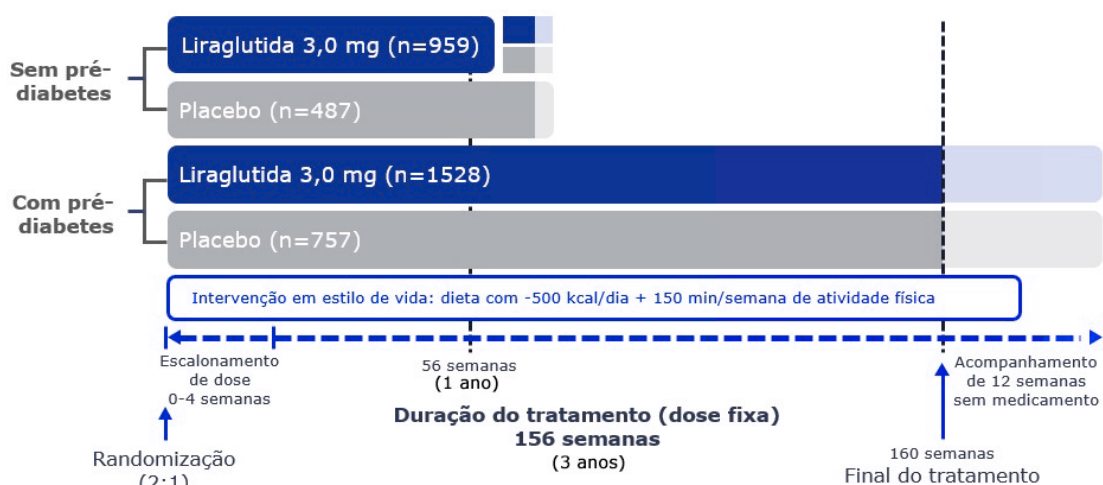
Os participantes foram randomizados (2:1) para receberem, por 56 semanas, liraglutida a uma dose inicial de 0,6 mg, com aumento semanal de 0,6 até alcançar 3,0 mg, ou placebo (Figura 19). Ambos os grupos foram submetidos a sessões mensais padronizadas de aconselhamento sobre estilo de vida, que consistiu na orientação de 150 minutos de atividade física por semana, no mínimo, associada a dieta hipocalórica contendo no máximo 30% de energia proveniente de gordura, 20% de energia de proteínas e 50% de energia de carboidratos. A dieta, associada à atividade física, deveria resultar em um déficit energético de aproximadamente -500 kcal/dia em comparação ao gasto energético total estimado para cada participante.

A randomização dos pacientes foi estratificada por IMC ($< 30 \text{ kg/m}^2$ e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) e por presença de pré-diabetes na triagem. Participantes e investigadores foram cegados para alocação de tratamento durante todo o estudo e dispositivos visualmente idênticos foram usados para injeção subcutânea.

O diagnóstico de pré-diabetes foi baseado no cumprimento de pelo menos um dos três critérios da *American Diabetes Association* (ADA) (2010), em duas avaliações consecutivas: 5,7 a 6,4% de hemoglobina glicada ou concentração de glicose plasmática em jejum entre 100 mg/dL (5,6 mmol/L) e 125 mg/dL (6,9 mmol/L), ou concentração de glicose plasmática 2 horas pós-exposição entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e 199 mg/dL (11,0 mmol/L)¹¹⁵.

Depois de 56 semanas de acompanhamento, os participantes do grupo liraglutida que não tinham pré-diabetes no *baseline* foram randomizados (1:1) para continuarem recebendo liraglutida ou alternar para placebo por mais 12 semanas, com o objetivo de avaliar se a eficácia da liraglutida seria mantida após a descontinuação do uso ou se haveria questões de segurança decorrentes da descontinuação. Os pacientes do grupo placebo continuaram a receber placebo. Pacientes com pré-diabetes e que completaram 56 semanas de tratamento no seguimento primário, seguiram o tratamento alocado até a semana 160, em uma análise pré-especificada com duração de três anos (Figura 19).

Figura 19. Desenho do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*.



Fonte: Adaptado de Pi-Sunyer et al. (2015)⁷³.

Os três desfechos co-primários avaliados na semana 56 foram (1) a mudança de peso desde a linha de base, (2) a proporção de pacientes que perderam pelo menos 5% do peso corporal inicial e (3) a proporção de pacientes que perderam mais de 10% do peso corporal inicial. Os desfechos secundários incluíram: eventos adversos, alterações no IMC, circunferência abdominal, variáveis de controle glicêmico, biomarcadores cardiometabólicos e QVRS. A QVRS foi avaliada com o uso dos instrumentos *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36 v2)*¹²³, *Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite)*¹²⁴ e *Treatment Related Impact Measure-Weight*¹²⁵. Em todos, pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida. A proporção de pacientes que modificaram o uso de medicamentos hipoglicemiantes ou anti-hipertensivos também foram avaliados.

De acordo com o protocolo, os pacientes foram avaliados a cada duas semanas até a oitava semana; posteriormente, os pacientes foram avaliados a cada quatro semanas até a semana 44 e foram avaliados novamente nas semanas 50, 56, 58, 60, 64, 68 e 70. Aqueles indivíduos que se retiraram precocemente do estudo foram solicitados a retornar na semana 56 para medição de seu peso e registro de eventos adversos.

As análises de eficácia usaram dados do conjunto de análise completa, que incluiu todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de um medicamento do estudo e tiveram pelo menos uma avaliação após a linha de base. A análise de segurança incluiu todos os pacientes que foram aleatoriamente atribuídos a um grupo de estudo e tiveram exposição a uma intervenção do estudo. Os valores faltantes foram imputados com o uso do método da última observação levada adiante (*last observation carried forward – LOCF*).

Um total de 3.731 pacientes foram randomizados para receberem liraglutida (n=2.487) ou placebo (n=1.244), ambos associados à dieta hipocalórica e atividade física. Destes, 1.528 (61,4%) e

757 (60,9%) tinham pré-diabetes. As características dos grupos no *baseline* foram equilibradas. Na semana 56, 72% dos pacientes do grupo liraglutida concluíram o estudo versus 64% do grupo placebo. Uma parcela maior de pacientes do grupo liraglutida interrompeu o tratamento devido a EAs em relação ao grupo placebo (9,9% *versus* 3,8%), enquanto uma proporção menor de indivíduos tratados com liraglutida abandonou o estudo devido à inefetividade do tratamento (0,9% *versus* 2,9%) ou por retirada do consentimento (10,6% *versus* 20,0%).

Tabela 18. Síntese das características do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* avaliando a Saxenda (liraglutida 3mg) em pacientes adultos com obesidade e sem diabetes.

Característica	Descrição
Estudo	<i>SCALE Obesity and Prediabetes</i>
Registro de protocolo	NCT01272219
Publicação resultados primários	Pi-Sunyer <i>et al.</i> (2015)
Amostra	N = 3.731
Idade (anos), média ± DP	45,1 ± 12,0
Média de peso na linha de base (Kg), média ± DP	106,2 ± 21,4
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, multicêntrico, de fase III
Intervenção	Injeções subcutâneas de liraglutida uma vez ao dia, iniciando com dose de 0,6 mg com incrementos semanais de 0,6 mg até 3,0 mg + aconselhamento de modificação do estilo de vida (atividade física e dieta)
Comparador	Placebo + aconselhamento de modificação do estilo de vida (atividade física e dieta)
Duração do estudo	Seguimento primário: 56 semanas Seguimento final: 160 semanas (3 anos)
Desfechos avaliados	Desfechos co-primários: - Mudança de peso desde a linha de base - Proporção de pacientes que perderam pelo menos 5% do peso corporal inicial - Proporção de pacientes que perderam mais de 10% do peso corporal inicial Desfechos secundários: - Eventos adversos, alterações no IMC, circunferência abdominal, variáveis de controle glicêmico, biomarcadores cardiometabólicos e qualidade de vida relacionada à saúde.

Nota: DP, desvio padrão.

2.3.3. Descrição das publicações incluídas

A seguir são apresentadas as descrições de publicações referentes a análises incluindo a população total do estudo e publicações específicas para análises por subgrupo de IMC. Considerando a questão de pesquisa desta revisão, a descrição de todos os estudos foca em resultados apresentados de acordo com o IMC.

2.3.3.1. Publicações para população total de análise do estudo SCALE Obesity and Prediabetes

Pi-Sunyer et al. (2015): A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management

Pi-Sunyer et al. (2015) descrevem os resultados primários do estudo, considerando o seguimento de 56 semanas⁷³. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança de 3,0 mg de liraglutida via subcutânea uma vez ao dia, como adjuvante de uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física, para controle de peso em adultos com sobrepeso ou obesos que não tinham diabetes no início do estudo.

Entre junho de 2011 e março de 2013, foram incluídos 3.731 pacientes; desses, 2.590 completaram 56 semanas de tratamento. Ao todo, 2.487 pessoas foram randomizadas para a intervenção (mudanças no estilo de vida, associada ao uso de liraglutida na dose de 3,0 mg uma vez ao dia) enquanto 1.244 pessoas foram randomizadas para a intervenção no estilo de vida associada ao placebo.

As características basais dos participantes foram semelhantes nos dois grupos e estão detalhadas na Tabela 19.

Tabela 19. Características dos indivíduos incluídos na linha de base (n = 3.731)

Característica	Liraglutida (n = 2.487)	Placebo (n = 1.244)
Sexo		
Feminino	1957 (78,7)	971 (78,1)
Masculino	530 (21,3)	273 (21,9)
Idade (anos)	45,2 ± 12,1	45,0 ± 12,0
Etnia		
Brancos	2107 (84,7)	1061 (85,3)
Pretos	242 (9,7)	114 (9,2)
Asiáticos	90 (3,6)	46 (3,7)
Índio americano ou nativo do Alasca	5 (0,2)	4 (0,3)
Nativo havaiano ou outro ilhéu do Pacífico	2 (<0,1)	2 (0,2)
Grupo étnico hispânico ou latino	259 (10,4)	134 (10,8)
Outras	41 (1,6)	17 (1,4)
Peso (Kg)	106,2 ± 21,2	106,2 ± 21,7
Índice de massa corporal	38,3 ± 6,4	38,3 ± 6,3
Índice de massa corporal (categorias)		
27 a 29,9 (sobrepeso)	66 (2,7)	44 (3,5)

30 a 34,9 (obesidade classe I)	806 (32,4)	388 (31,2)
35 a 39,9 (obesidade classe II)	787 (31,6)	398 (32,0)
≥ 40 (obesidade classe III)	828 (33,3)	414 (33,3)
Circunferência abdominal (cm)	115,0 ± 14,4	114,5 ± 14,3
Hemoglobina glicada (%)	5,6 ± 0,4	5,6 ± 0,4
Glicemia de jejum (mg/dL)	95,9 ± 10,6	95,5 ± 9,8
Insulina em jejum (μIU/ml§)	16,3 ± 79,8	16,1 ± 89,3
Pressão arterial (mmHg)		
Sistólica	123,0 ± 12,9	123,2 ± 12,8
Diastólica	78,7 ± 8,6	78,9 ± 8,5
Colesterol (mg/dL)		
Total	193,7 ± 19,1	194,3 ± 18,8
LDL	111,6 ± 27,9	112,2 ± 27,6
HDL	51,4 ± 26,2	51,0 ± 26,4
VLDL	25,1 ± 49,6	25,7 ± 49,4
Ácidos graxos livres (mmol/Litro)	0,45 ± 40,5	0,46 ± 39,7
Triglicerídeos (mg/dL)	126,2 ± 56,9	128,9 ± 61,0
Pré-diabetes	1528 (61,4)	757 (60,9)
Dislipidemia	737 (29,6)	359 (28,9)
Hipertensão	850 (34,2)	446 (35,9)

Nota: Dados são apresentados como média ± DP ou n (%). DP, Desvio Padrão. **Fonte:** Adaptado de Pi-Sunyer et al. (2015)⁷³.

Após 56 semanas, os pacientes do grupo liraglutida perderam uma média ± DP de 8,0 ± 6,7% (8,4 ± 7,3 kg) de seu peso corporal, enquanto os pacientes do grupo placebo perderam uma média de 2,6 ± 5,7% (2,8 ± 6,5 kg) do seu peso corporal (Tabela 20).

Tabela 20. Mudanças nos desfechos primários e fatores de risco cardiometabólicos entre a linha de base e a 56ª semana.

Desfechos	Liraglutida (n = 2.437)	Placebo (n = 1.225)	Diferença estimada (IC95%)	p-valor
Mudança no peso corporal				
% de peso corporal	-8,0 ± 6,7	-2,6 ± 5,7	-5,4 (-5,8; -5,0)	<0,001
Quilogramas de peso corporal	-8,4 ± 7,3	-2,8 ± 6,5	-5,6 (-6,0; -5,1)	<0,001
Perda de ≥ 5% de peso corporal (%)	63,2	27,1	4,8 (4,1; 5,6)	<0,001
Perda de > 10% de peso corporal (%)	33,1	10,6	4,3 (3,5; 5,3)	<0,001
Desfechos relacionados ao peso corporal				
Índice de Massa Corporal	-3,0 ± 2,6	-1,0 ± 2,3	-2,0 (-2,2; -1,9)	<0,001
Circunferência abdominal (cm)	-8,2 ± 7,3	-3,9 ± 6,6	-4,2 (-4,7; -3,7)	<0,001
Variáveis de controle glicêmico				
Hemoglobina glicada (%)	-0,30 ± 0,28	-0,06 ± 0,30	-0,23 (-0,25 a -0,21)	<0,001
Glicemia de jejum (mg/dL)	-7,1 ± 10,8	0,1 ± 10,4	-6,9 (-7,5; -6,3)	<0,001
Insulina em jejum (μIU/ml§)	-12,6	-4,4	-8 (-12; -5)	<0,001
Peptídeo C em jejum (%)	-8,9	-7,9	-1 (-3; 2)	0,51
Sinais Vitais				
Pressão arterial sistólica (mmHg)	-4,2 ± 12,2	-1,5 ± 12,4	-2,8 (-3,56; -2,09)	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	-2,6 ± 8,7	-1,9 ± 8,7	-0,9 (-1,41; -0,37)	<0,001
Frequência cardíaca (bpm)	2,5 ± 9,8	0,1 ± 9,5	2,4 (1,9; 3,0)	<0,001
Perfil lipídico em jejum				
Colesterol Total	-3,1	-1,0	-2,3 (-3,3; -1,3)	<0,001
LDL	-3,0	-1,0	-2,4 (-4,0; -0,9)	0,002
HDL	2,3	0,7	1,9 (0,7; 3,0)	0,001
VLDL	-13,1	-5,5	-9,1 (-11,4; -6,8)	<0,001
Não-HDL	-5,1	-1,8	-3,9 (-5,2; -2,5)	<0,001
Triglicerídeos	-13,3	-5,5	-9,3 (-11,5; -7,0)	<0,001
Ácidos graxos livres	1,7	3,5	-4,2 (-7,3; -0,9)	0,01

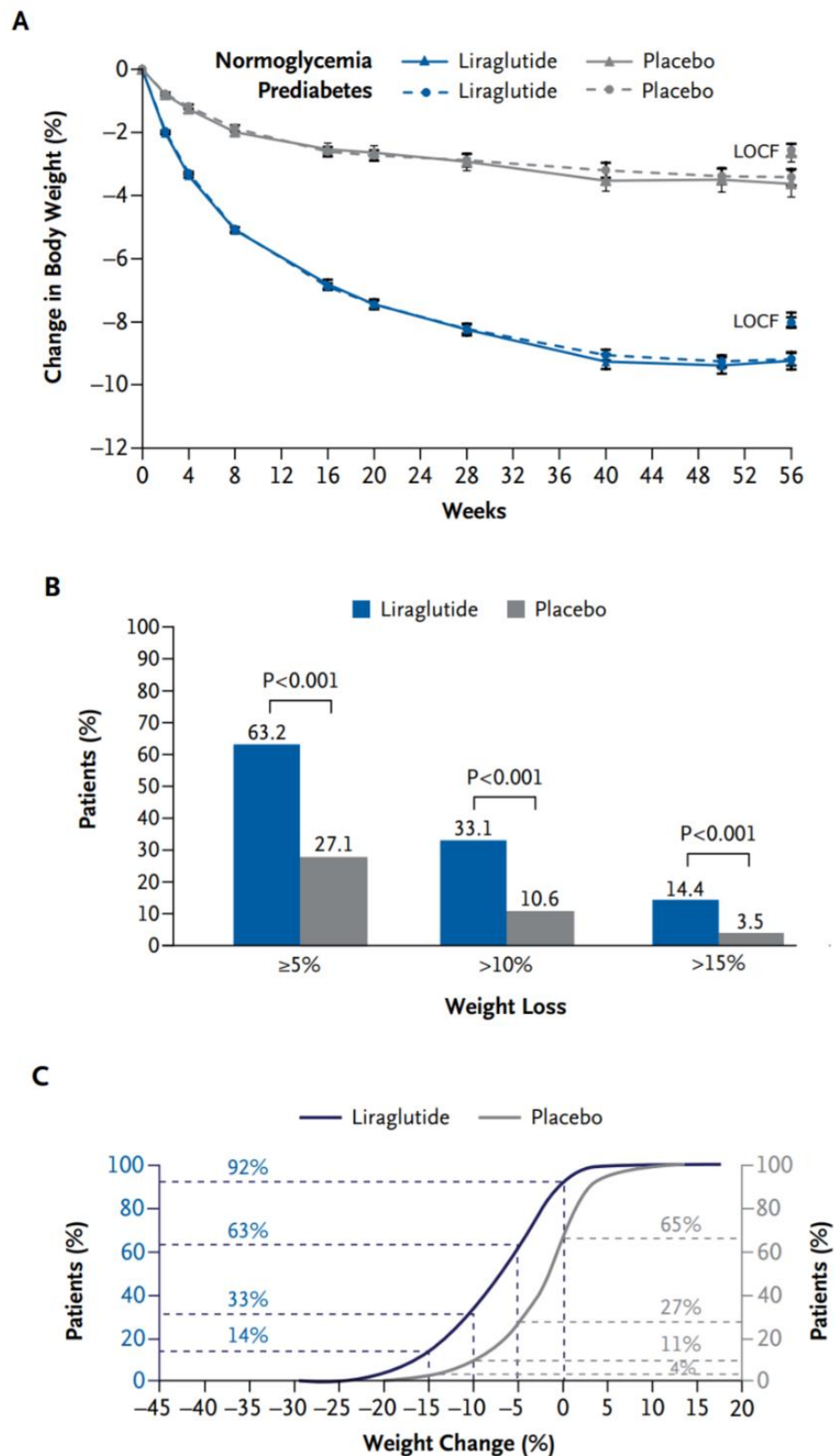
Nota: Dados são apresentados como média ± DP ou n (%). A diferença estimada entre tratamentos (liraglutida – placebo) foi avaliada em análise de covariância, com imputação LOCF. IC, Intervalo de confiança; LOCF, última observação levada adiante; LDL, lipoproteína de baixa densidade; VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade. **Fonte:** Adaptado de Pi-Sunyer et al. (2015)⁷³.

A Figura 20A mostra o peso corporal médio para os pacientes que completaram cada consulta agendada, de acordo com a presença ou ausência de pré-diabetes na triagem. Do total, 69 pacientes foram excluídos do conjunto de análise completa: 61 devido à falta de uma avaliação e 8 devido a nenhuma exposição. A perda de peso com liraglutida foi mantida por 56 semanas e foi semelhante, independentemente do status de pré-diabetes (Figura 20A).

A Figura 20B mostra as proporções de pacientes que perderam pelo menos 5%, mais de 10% e mais de 15% do seu peso corporal basal. Os dados mostrados são as médias observadas para o conjunto de análise completa com LOCF quando necessário. Uma proporção maior de pacientes no grupo liraglutida perdeu pelo menos 5% do seu peso corporal (63,2% vs. 27,1%), mais de 10% do seu peso corporal (33,1% vs. 10,6%) e mais de 15% do seu peso corporal (14,4% vs. 3,5%) quando comparado ao grupo placebo (Figura 20B). Os resultados da análise de regressão logística mostraram uma razão de chances de 4,8 (IC95% 4,1 – 5,6) para pelo menos 5% de perda de peso e uma razão de chances de 4,3 (IC95% 3,5 – 5,3) para mais de 10% de perda de peso; a análise de mais de 15% de perda de peso foi realizada *post-hoc* (OR 4,9, IC95% 3,5 – 6,7).

A Figura 20C mostra a porcentagem cumulativa de pacientes com essas alterações no peso corporal após 56 semanas de tratamento. No geral, aproximadamente 92% dos pacientes do grupo liraglutida e aproximadamente 65% dos pacientes do grupo placebo perderam peso (Figura 20).

Figura 20. Efeito de liraglutida sobre peso corporal



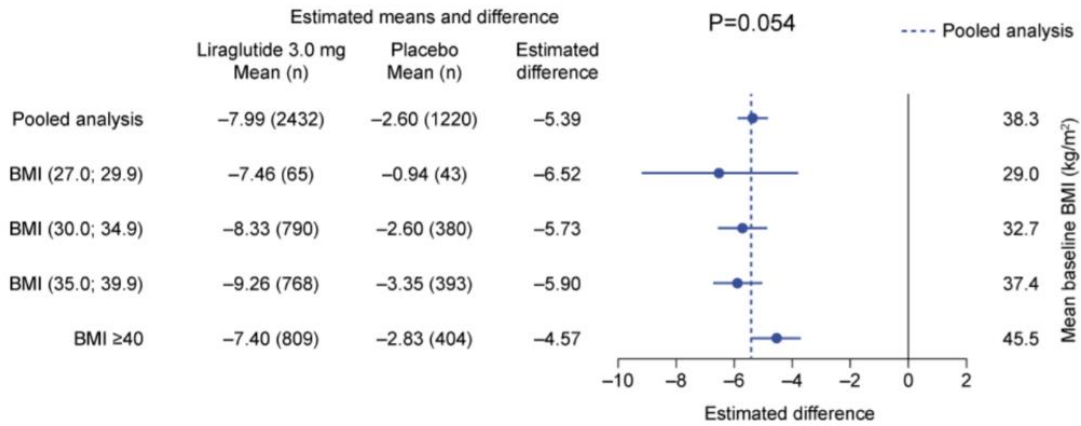
Nota: Dados são apresentados como média $\pm$ DP ou n (%). **Fonte:** Adaptado de Pi-Sunyer et al. (2015)⁷³.

Os pacientes tratados com liraglutida também tiveram maior redução na circunferência média abdominal e IMC do que aqueles alocados no grupo placebo (Tabela 20).

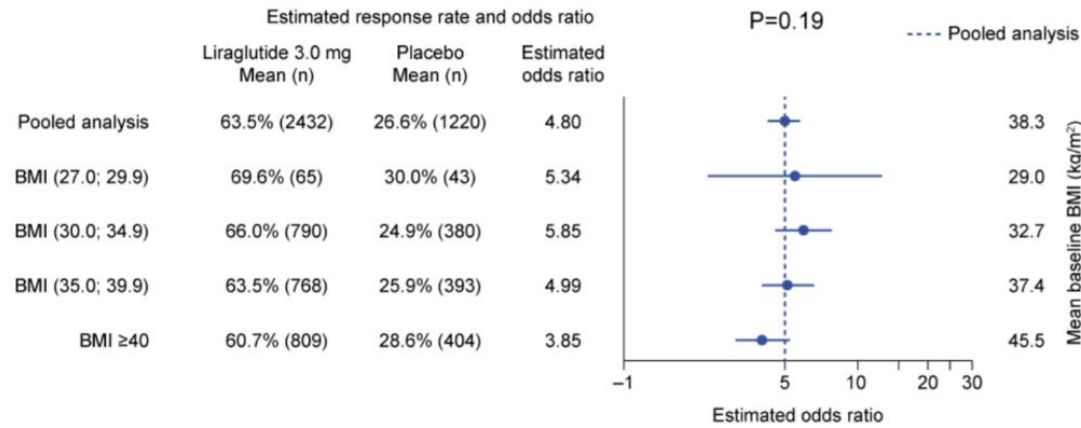
Ao avaliar especificamente o subgrupo de pacientes com IMC de 35 a 39,9, observou-se redução média de 5,9%; no subgrupo de pacientes com IMC igual ou maior do que 40, esta redução foi de 4,6% (Figura 21A). Pacientes destes subgrupos apresentaram maior chance de perda de peso de 5% (Figura 21B) e 10% (Figura 21C) quando comparado com os pacientes alocados no grupo placebo.

Figura 21. Alterações no peso corporal após 56 semanas de tratamento, por categorias de IMC.

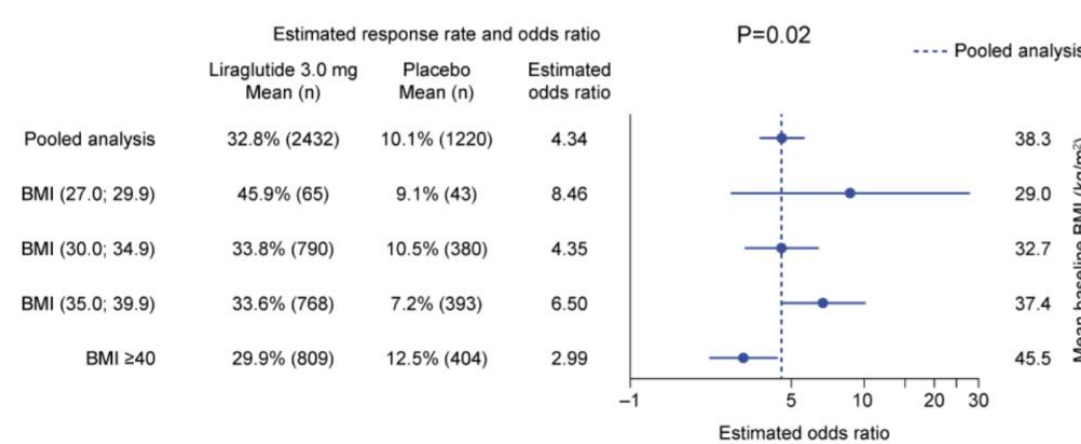
A



B



C

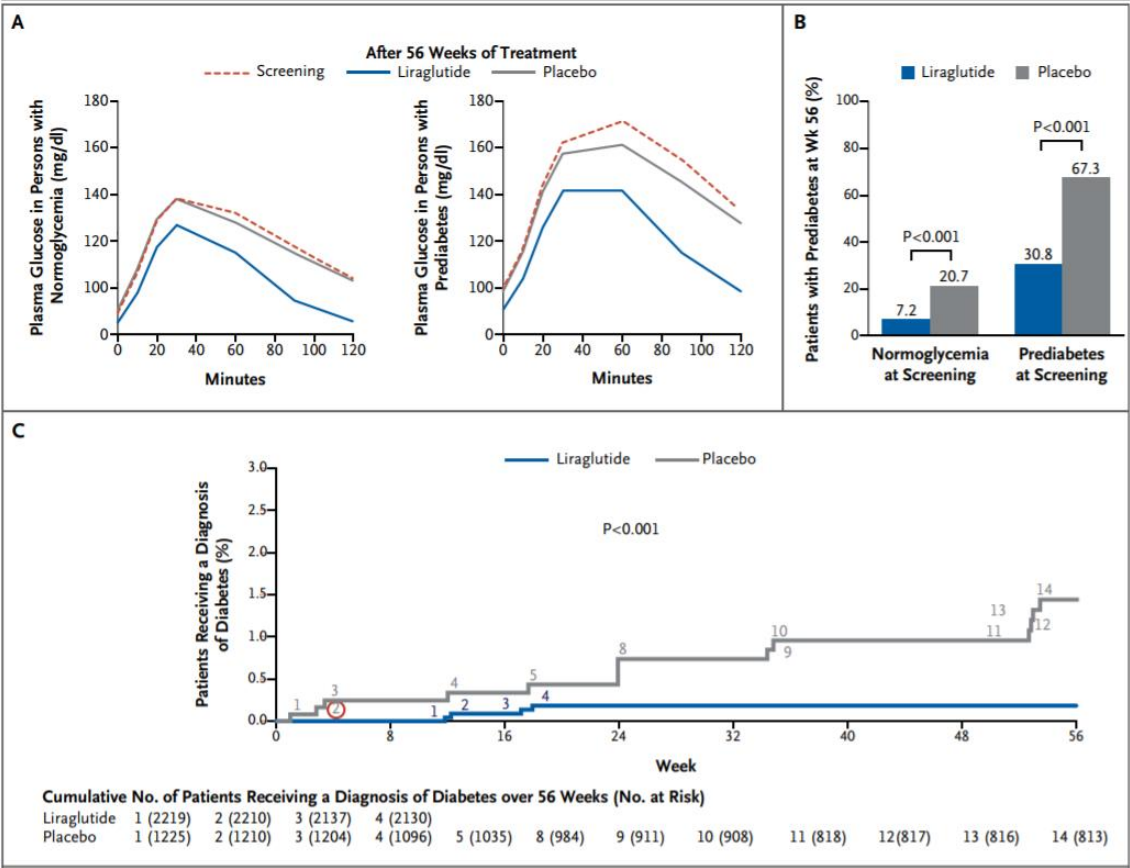


Nota: Dados são apresentados como odds ratio (OR) ± IC ou diferença de média da linha de base à semana 56 (liraglutida 3 mg – placebo) ± IC. BMI, índice de massa corporal, IC, intervalo de confiança. **Fonte:** Adaptado de Pi-Sunyer et al. (2015)⁷³.

Um outro desfecho avaliado foi o controle glicêmico. Houve maior redução nos níveis de hemoglobina glicada, glicemia de jejum e insulina de jejum no grupo liraglutida quando comparado ao grupo placebo (Tabela 20). A liraglutida também foi associada a uma redução dos níveis de glicose no

plasma (Figura 22A) e níveis mais altos de insulina e peptídeo C em relação ao placebo durante um teste oral de tolerância à glicose. Os efeitos da liraglutida na hemoglobina glicada, glicemia de jejum e os níveis de glicose durante o teste oral de tolerância à glicose foram maiores em pacientes com pré-diabetes do que naqueles sem ($P<0,001$). Medidas de resistência à insulina e função das células beta também mostraram melhora com liraglutida em comparação com placebo. A prevalência de pré-diabetes foi significativamente menor no grupo liraglutida do que no grupo placebo na semana 56 (Figura 22B), o que comprova o efeito da liraglutida no controle glicêmico. Diabetes tipo 2 se desenvolveu em mais pacientes no grupo placebo do que no grupo liraglutida durante o curso do tratamento.

Figura 22. Níveis de liraglutida e glicose durante o teste oral de tolerância à glicose e status glicêmico



Nota: Dados são apresentados como média $\pm$ DP ou n (%). DP, desvio padrão. **Fonte:** Adaptado de Pi-Sunyer et al. (2015)⁷³.

A pressão arterial sistólica e diastólica diminuíram mais no grupo liraglutida do que no grupo placebo na semana 56 (Tabela 20). Todas as medidas dos níveis lipídicos em jejum (Tabela 20), bem como os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade, inibidor do ativador do plasminogênio-1 e adiponectina também mostraram maior melhora no grupo liraglutida do que no grupo placebo.

O tratamento com liraglutida, comparado ao placebo, foi associado a pontuações mais altas no questionário SF-36v2, especialmente para os domínios de saúde física e mental. Adicionalmente, também foi associado a uma pontuação total mais alta no questionário IWQOL-Lite, indicando melhor QVRS, além de pontuações de domínio individual mais favoráveis em ambos os instrumentos. A pontuação total e as pontuações para controle de peso e carga do tratamento no questionário *Treatment Related Impact Measure–Weight* também foram maiores no grupo liraglutida do que no grupo placebo, embora o grupo liraglutida tenha uma pontuação mais baixa para a experiência de efeitos colaterais.

As análises de segurança evidenciaram que os efeitos colaterais mais comuns no grupo liraglutida foram relacionados ao sistema gastrointestinal (Tabela 21); 94% ou mais eram de gravidade leve ou moderada. Os eventos gastrointestinais também foram a razão mais comum para que os pacientes do grupo liraglutida se retirassem do estudo (159 de 2481 pacientes [6,4%], em comparação com 9 de 1242 pacientes [0,7%] no grupo placebo). Náusea e vômitos ocorreram principalmente nas primeiras 4 a 8 semanas após o início do tratamento com liraglutida. A incidência de eventos adversos graves foi maior no grupo liraglutida do que no grupo placebo. Três pacientes morreram no grupo liraglutida (com morte devido a cardiomegalia e doença cardíaca hipertensiva) enquanto dois pacientes morreram no grupo placebo (uma morte cada por fibrose pulmonar e parada cardiorrespiratória).

Eventos relacionados à vesícula biliar foram mais comuns no grupo liraglutida do que no grupo placebo (ocorrendo em 61 de 2481 pacientes [2,5%], 3,1 eventos por 100 pacientes-anos de exposição; vs. 12 de 1242 pacientes [1,0%], 1,4 eventos por 100 pacientes-ano de exposição), incluindo mais casos de colelitíase e colecistite no grupo liraglutida. A maioria dos pacientes que relataram colelitíase ou colecistite foi submetida a colecistectomia eletiva (40 de 51 pacientes [78%] no grupo liraglutida e 6 de 8 pacientes [75%] no grupo placebo), e a maioria se recuperou e continuou seu curso de tratamento designado ou tiveram o tratamento reintroduzido após tratamento cirúrgico (43 de 51 pacientes [84%] no grupo liraglutida e 6 de 8 pacientes [75%] no grupo placebo). A perda de peso entre os pacientes com eventos adversos relacionados à vesícula biliar foi maior do que a perda de peso média na população total. Ao todo, 11 casos de pancreatite foram confirmados; esses casos ocorreram em 10 de 2481 pacientes no grupo liraglutida (0,4%; 0,4 eventos por 100 pacientes-ano em risco), dos quais 9 tiveram casos classificados como leves e em 1 de 1.242 pacientes no grupo placebo (<0,1 %; <0,1 eventos por 100 pacientes-ano em risco). A frequência de eventos adversos por grupo de intervenção está detalhada na Tabela 21.

Tabela 21. Frequência de Eventos Adversos e Eventos Adversos Graves

Evento	Liraglutida (n = 2.481)			Placebo (n = 1.242)		
	Número de pacientes (%)	Número de eventos	Taxa de evento por 100 anos de exposição	Número de pacientes (%)	Número de eventos	Taxa de evento por 100 anos de exposição
Eventos adversos em ≥5% dos pacientes	1992 (80,3)	7191	321,8	786 (63,3)	2068	193,7
Náusea	997 (40,2)	1429	63,9	183 (14,7)	223	20,9
Diarreia	518 (20,9)	754	33,7	115 (9,3)	142	13,3
Prisão de ventre	495 (20,0)	593	26,5	108 (8,7)	121	11,3
Vômito	404 (16,3)	597	26,7	51 (4,1)	62	5,8
Dispepsia	236 (9,5)	282	12,6	39 (3,1)	44	4,1
Dor abdominal superior	141 (5,7)	171	7,7	43 (3,5)	49	4,6
Dor abdominal	130 (5,2)	163	7,3	43 (3,5)	53	5,0
Nasofaringite	427 (17,2)	586	26,2	234 (18,8)	302	28,3
Infecção do trato respiratório superior	213 (8,6)	247	11,1	122 (9,8)	149	14,0
Sinusite	128 (5,2)	141	6,3	73 (5,9)	95	8,9
Gripe	144 (5,8)	170	7,6	66 (5,3)	84	7,9
Cefaleia	327 (13,2)	441	19,7	154 (12,4)	220	20,6
Tontura	167 (6,7)	203	9,1	60 (4,8)	65	6,1
Diminuição do apetite	267 (10,8)	283	12,7	38 (3,1)	39	3,7
Dor nas costas	171 (6,9)	210	9,4	105 (8,5)	121	11,3
Artralgia	125 (5,0)	133	6,0	71 (5,7)	80	7,5
Fadiga	185 (7,5)	203	9,1	65 (5,2)	72	6,7
Hematoma no local da injeção	142 (5,7)	154	6,9	93 (7,5)	101	9,5
Eventos adversos graves em ≥0,2% dos pacientes	154 (6,2)	194	8,7	62 (5,0)	75	7,0
Colelitíase	20 (0,8)	20	0,9	5 (0,4)	5	0,5

Colecistite aguda	12 (0,5)	12	0,5	0	0	0,0
Osteoartrite	6 (0,2)	7	0,3	0	0	0,0
Protrusão do disco intervertebral	5 (0,2)	5	0,2	1 (0,1)	1	0,1
Pancreatite aguda*	4 (0,2)	4	0,2	0	0	0,0
Colecistite	4 (0,2)	4	0,2	0	0	0,0
Câncer de mama	4 (0,2)	4	0,2	1 (0,1)	1	0,1
Dor nas costas	2 (0,1)	2	<0,1	2 (0,2)	2	0,2
Leiomioma uterino	1 (<0,1)	1	<0,1	2 (0,2)	2	0,2
Celulite	1 (<0,1)	1	<0,1	3 (0,2)	3	0,3
Doença do refluxo gastroesofágico	0	0	0,0	2 (0,2)	2	0,2
Bronquite	0	0	0,0	2 (0,2)	2	0,2
Prolapso de bexiga	0	0	0,0	2 (0,2)	2	0,2
Dor no peito	0	0	0,0	3 (0,2)	3	0,3

Nota: Dados são apresentados como n (%). * "Pancreatite aguda" foi relatada como grave pelo investigador, mas foi classificada como leve de acordo com a classificação de pancreatite revisada de Atlanta. **Fonte:** Adaptado de Pi-Sunyer et al. (2015)⁷³.

O efeito do tratamento com liraglutida foi semelhante em pacientes com pré-diabetes e naqueles sem pré-diabetes e foi semelhante nas categorias de base do IMC. A alteração média no peso corporal com liraglutida foi de $-8,0 \pm 6,7\%$ ($-8,4 \pm 7,3$ kg) e foi geralmente mantida ao longo do período de 56 semanas do estudo principal, desde que os pacientes continuassem o tratamento.

Em conclusão, o tratamento com 3,0 mg de liraglutida subcutânea uma vez ao dia, como adjuvante à dieta e ao exercício físico, foi associado à perda de peso clinicamente significativa em pacientes com sobrepeso ou com obesidade, com reduções concomitantes nas variáveis glicêmicas e múltiplos fatores de risco cardiometabólicos, bem como melhorias na QVRS. Não houve diferença no efeito da liraglutida entre pacientes com sobrepeso e obesidade classe I, II e III comparados ao grupo placebo.

Estes resultados também foram apresentados no 22nd European Congress on Obesity (ECO2015) com resumo publicado em uma edição especial da revista Obesity Facts¹²⁶, na 4th National Obesity Summit, com resumo publicado em uma edição especial da revista Canadian Journal of Diabetes¹²⁷ e no Diabetes Kongress 2015, com resumo publicado em uma edição especial da revista Diabetologie und Stoffwechsel¹²⁸.

Le Roux et al. (2017a): 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial

Le Roux *et al.* (2017a) apresentam os resultados para o seguimento em 3 anos dos pacientes do estudo do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*, com o objetivo de avaliar a incidência de DM2 em indivíduos com pré-diabetes¹⁹. Assim, esta análise incluiu apenas indivíduos que tinham pré-diabetes que completaram 56 semanas de tratamento e continuaram por mais 104 semanas de tratamento, permitindo um total de 160 semanas de tratamento.

Ao todo, foram incluídos 2.254 (2:1) pacientes com pré-diabetes, entre o grupo tratado com liraglutida subcutânea 3,0 mg uma vez ao dia ($n = 1.505$) ou placebo ($n = 749$), ambos como adjuvantes a uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física. O tempo para o início do diabetes em 160 semanas foi o desfecho primário, avaliado em todos os indivíduos tratados randomizados com pelo menos uma avaliação pós-basal.

Ao todo, o estudo teve quatro desfechos co-primários, três dos quais foram avaliados na semana 56 e reportados por Pi-Sunyer *et al.* (2015): perda média de peso e a proporção de participantes que perderam pelo menos 5% do peso corporal inicial e mais de 10% do peso corporal

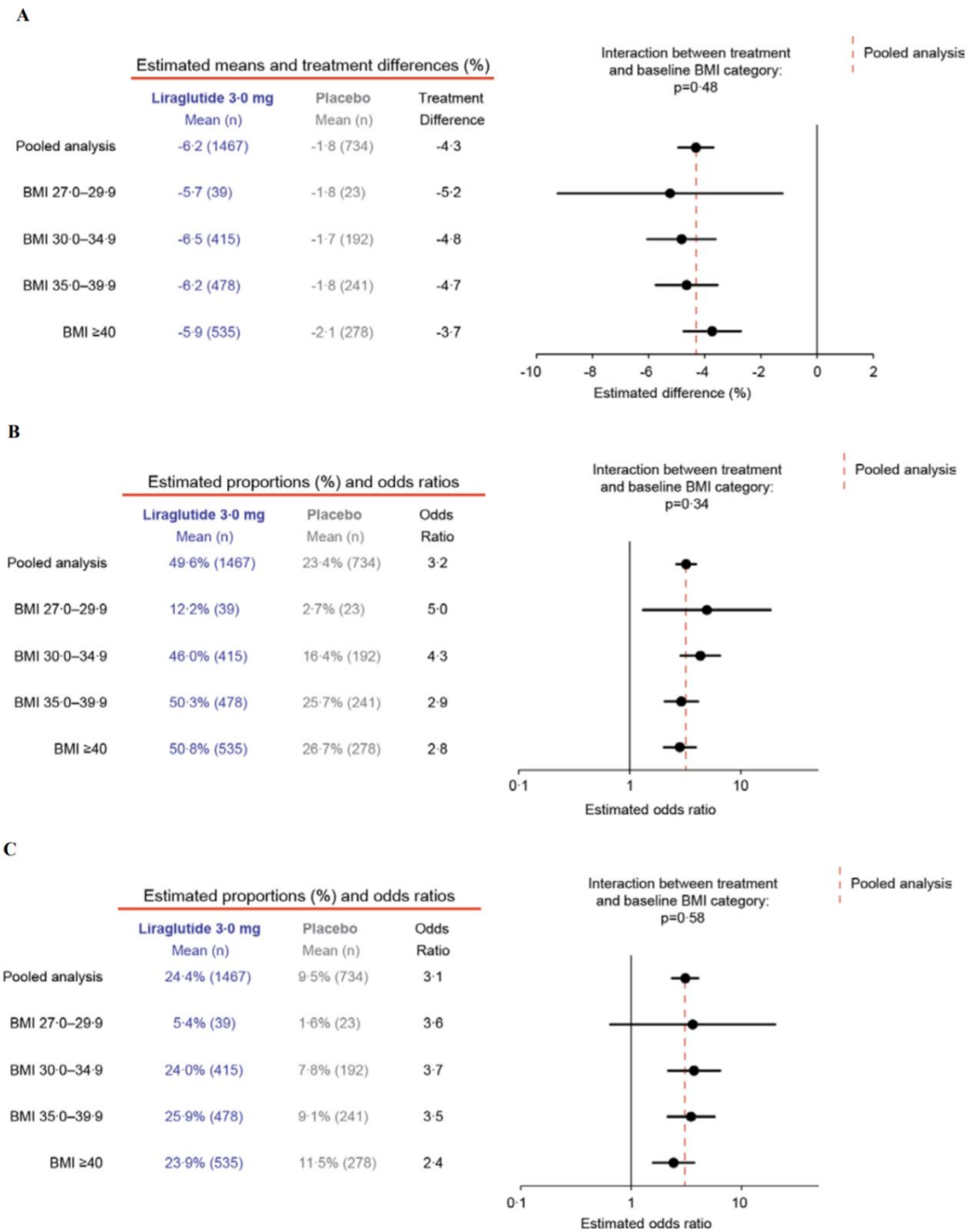
inicial. Os desfechos secundários incluíram alterações desde a linha de base até a semana 160 nos parâmetros de controle glicêmico, média e peso corporal categórico, IMC, circunferência abdominal, biomarcadores cardiometabólicos, sinais vitais e QVRS. Eventos adversos específicos com prevalência aumentada entre pessoas com obesidade, ou de relevância para a classe de medicamentos agonistas do receptor GLP-1 (*glucagon-like peptide-1* – peptídeo-1 semelhante ao glucagon), também foram avaliados.

A superioridade para liraglutida 3,0 mg versus placebo foi testada de maneira hierárquica em relação aos quatro desfechos co-primários, em que o segundo, terceiro e quarto desfechos foram testados somente se o desfecho anterior tivesse alcançado significância estatística. As análises de eficácia pré-especificadas usaram dados do conjunto de análise completa de todos os indivíduos randomizados que receberam pelo menos uma dose de tratamento e tiveram pelo menos uma avaliação pós-basal. O conjunto de análise de segurança incluiu todos os indivíduos randomizados que receberam pelo menos uma dose de tratamento. Valores ausentes foram imputados usando LOCF. Análises por subgrupo foram realizadas para verificar se o IMC basal (sobrepeso, obesidade classe I, obesidade classe II, obesidade classe III) influenciou no peso ou no nível de hemoglobina glicada.

Na semana 160, 26 (2%) de 1.472 indivíduos no grupo liraglutida versus 46 (6%) de 738 no grupo placebo foram diagnosticados com DM2 durante o tratamento. O tempo médio desde a randomização até o diagnóstico foi de 99 ± 47 semanas para os 26 indivíduos do grupo liraglutida versus 87 ± 47 semanas para os 46 indivíduos do grupo placebo. Considerando-se as diferentes frequências de diagnóstico entre os grupos de tratamento, o tempo para o início do DM2 ao longo das 160 semanas entre todos os indivíduos randomizados foi 2,7 vezes mais longa para o grupo liraglutida do que para o grupo placebo (IC95% 1,9 – 3,9, $p < 0,0001$), correspondendo a uma taxa de risco de 0,21 (IC95% 0,13–0,34). A liraglutida induziu maior perda de peso do que o placebo na semana 160 ($-6,1 \pm 7,3$ vs $-1,9\% \pm 6,3$; diferença de tratamento estimada $-4,3\%$, IC95% $-4,9$ a $-3,7$, $p < 0,0001$).

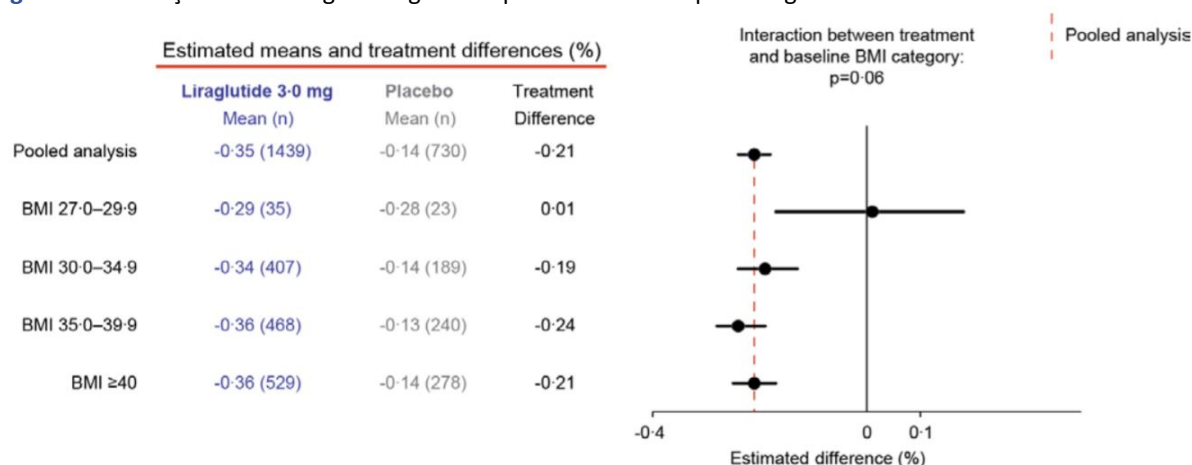
Não houve interação entre o tratamento e as categorias de IMC na linha de base, ilustrando um efeito de tratamento consistente em todos os subgrupos de IMC, tanto para alterações no peso corporal (Figura 23), quanto para hemoglobina glicada (Figura 24) após 160 semanas.

Figura 23. Alterações no peso corporal [Perda de peso média (%) (A), 5% de perda de peso (B), 10% de perda de peso (C)] após 160 semanas por categorias de IMC na linha de base.



Nota: Dados são apresentados como proporções (%), odds ratio (OR) $\pm$ IC ou diferença de média da linha de base à semana 160 (liraglutida 3 mg – placebo) $\pm$ IC. Os valores de p são baseados em teste de interação entre o efeito do tratamento e o subgrupo de IMC inicial e não refletem diferença estatisticamente significativa, ilustrando um efeito de tratamento consistente em todos os subgrupos de IMC. BMI, índice de massa corporal, n, número de indivíduos que contribuíram para a análise. **Fonte:** Adaptado de Le Roux et al. (2017a)¹⁹.

Figura 24. Alterações na hemoglobina glicada após 160 semanas por categorias de IMC na linha de base.



Nota: Dados são apresentados como média $\pm$ DP e diferença de média da linha de base à semana 160 (liraglutida 3 mg – placebo) $\pm$ IC. O valor de p é baseado em um teste de interação entre o efeito do tratamento e o subgrupo de IMC inicial e não reflete diferença estatisticamente significativa, ilustrando um efeito de tratamento consistente em todos os subgrupos de IMC. BMI, índice de massa corporal, n, número de indivíduos que contribuíram para a análise. **Fonte:** Adaptado de Le Roux et al. (2017a)¹⁹.

Em conclusão, três anos de tratamento com liraglutida 3,0 mg subcutânea uma vez ao dia, como adjuvante de uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física, reduziu o risco de DM2 em indivíduos com pré-diabetes, independente da categoria de IMC basal. Além disso, a intervenção promoveu maior perda de peso e melhorias no controle glicêmico e fatores de risco cardiometabólico em comparação com placebo.

Madsbad et al. (2016): Comparable efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management across baseline BMI subgroups: results from the SCALE obesity and prediabetes trial

Esta análise *post-hoc* apresentada em formato de resumo de congresso (52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2016, publicado em uma edição especial da revista *Diabetologia*), investigou os efeitos da liraglutida 3,0 mg, como adjuvante da dieta e do exercício físico, na incidência de DM2 em adultos com pré-diabetes e obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²), ou excesso de peso (IMC ≥ 27 kg/m²) com comorbidades (dislipidemia e/ou hipertensão arterial), com seguimento de 160 semanas. Outros desfechos importantes avaliados foram o controle glicêmico e o perfil geral de segurança em quatro subgrupos de IMC na linha de base: 27-29,9 (n=62), 30-34,9 (n=624), 35-39,9 (n=737) e ≥ 40 kg/m² (n=831). Os dados de eficácia são de uma análise de covariância (ANCOVA) com a imputação usando LOCF.

Os resultados dessa análise complementam os apresentados por Le Roux et al. (2017a) com apresentação de mais desfechos de controle glicêmico para os subgrupos de IMC. Não foram

observadas interações significativas entre o tratamento e o subgrupo de IMC basal para o peso corporal ou parâmetros de controle glicêmico, indicando efeitos de tratamento consistentes nos quatro subgrupos de IMC (Tabela 22). O total de eventos adversos e eventos graves, bem como eventos gastrointestinais e hipoglicêmicos, tiveram incidências semelhantes em todos os subgrupos de IMC (dados não apresentados). Baixas taxas de pancreatite e neoplasias confirmadas foram observadas em todos os subgrupos.

Em conclusão, o tratamento continuado com liraglutida 3,0 mg em comparação com placebo, tanto como adjuvante à dieta quanto ao exercício, melhorou consistentemente os desfechos de controle glicêmico e a função das células beta e aumentou a sensibilidade à insulina nos subgrupos de IMC.

Tabela 22. Mudança no peso corporal e parâmetros de controle glicêmico após 160 semanas por categorias de IMC na linha de base.

Desfechos	IMC (kg/m²)								P-valor interação
	27-29,9		30-34,9		35-39,9		≥40		
	Liraglutida	Placebo	Liraglutida	Placebo	Liraglutida	Placebo	Liraglutida	Placebo	
Peso corporal mudança relativa (%)	-5,7	-1,8	-6,5	-1,7	-6,2	-1,8	-5,9	-2,1	0,48
Peso corporal (kg)	-4,5	-1,4	-5,8	-1,6	-6,4	-1,8	-7,3	-2,6	0,97
HbA _{1c} (%)	-0,29	-0,28	-0,34	-0,14	-0,36	-0,13	-0,36	-0,14	0,06
Glicemia em jejum (mg/dL)	-9,18	-0,54	-6,3	1,26	-5,94	0,00	-7,38	1,62	9,9
Insulina em jejum mudança relativa (%)	-17,8	-8,2	-4,9	2,3	-0,7	4,0	-16,6	0,6	0,31
HOMA-B, mudança relativa (%)	14,4	7,0	19,8	-1,1	23,2	5,1	6,7	-2,2	0,50
HOMA-IR, mudança relativa (%)	-25,0	3,5	-10,4	4,3	-7,8	3,2	-22,3	2,2	0,59
AUC 2h TTG-O GP (h*mg/dL)	-64,8	-23,4	-46,8	-1,08	-46,8	-0,80	-41,4	7,74	17,46
% com normoglicemia	67	36	67	34	70	40	63	33	0,92

Nota: Dados são apresentados como a alteração média observada desde a linha de base, com LOCF. Valor p referente a teste interação entre tratamento e subgrupo de IMC expresso em kg/m². AUC 2h TTG-O GP, área sob a curva de glicose plasmática em duas horas pós prandial em teste oral de tolerância à glicose; HOMA-B, função de célula beta; HOMA-IR, resistência à insulina; LOCF, última observação levada adiante. **Fonte:** Adaptado de Madsbad et al. (2016)¹¹⁹.

Kolotkin et al. (2016): Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management

Este artigo apresenta resultados relacionados ao efeito da liraglutida 3,0 mg, como adjuvante à dieta e ao exercício físico na QVRS, em pacientes com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou excesso de peso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) com comorbidade, incluídos no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*.

Dois questionários separados foram usados para avaliar a QVRS: IWQOL-Lite e o SF-36v2. Este último questionário, SF-36v2, representa uma medida genérica do estado de saúde, compreendendo 36 questões distribuídas em oito subescalas. Duas medidas de resumo – o resumo do componente físico (PCS) e o resumo do componente mental (MCS) – são calculados a partir das oito escalas. Os participantes foram avaliados na linha de base, no meio do estudo (28 semanas) e no final do estudo (56 semanas) nos países com traduções validadas linguisticamente (14 de 27 países; aproximadamente 82% dos participantes).

Para a pontuação total do IWQOL-Lite, o ponto de corte para “melhora” e “deterioração” variou dependendo da gravidade da linha de base. Para o SF-36 PCS, “melhora” foi definida como uma alteração da linha de base $\geq 3,8$; “sem alteração” entre -3,8 e 3,8; e “deterioração” foi uma mudança da linha de base $\leq -3,8$. Os valores correspondentes para o MCS foram “melhora” como uma mudança da linha de base $\geq 4,6$; “sem alteração” -4,6 e 4,6; e “deterioração” $\leq -4,6$. A metodologia completa do estudo foi previamente detalhada na seção 0.

A mudança absoluta nos escores de QVRS da Semana 0 à Semana 56 foi comparada entre liraglutida 3,0 mg e placebo usando um modelo de ANCOVA, incluindo as variáveis tratamento, país, sexo, fator de estratificação do IMC (27,0–29,9 kg/m^2 , 30,0–34,9 kg/m^2 , 35,0–39,0 kg/m^2 , $> 40 \text{ kg/m}^2$), status de pré-diabetes na triagem, interação entre estratos de IMC e status de pré-diabetes na triagem como fatores fixos, e escores de QVRS na linha de base como covariáveis. A análise foi baseada no conjunto de análise completo (todos os participantes randomizados expostos a pelo menos uma dose da intervenção do estudo e com pelo menos uma medição pós-basal) de países onde a QVRS foi avaliada. Portanto, os desfechos avaliados foram a mudança absoluta desde a linha de base até a Semana 56 na pontuação total do IWQOL-Lite e nas pontuações do SF-36, e subescalas PCS e MCS do SF-36v2. Os valores faltantes para questionários de QVRS em 56 semanas foram imputados usando LOCF. Como análise de sensibilidade, a ANCOVA de medidas repetidas também foi realizada como alternativa ao LOCF.

Durante o período do estudo, um total de 2.487 e 1.244 participantes foram tratados com liraglutida 3,0 mg e placebo, respectivamente. Destes, 2.046 (82%) participantes no braço de

tratamento com liraglutida 3,0 mg e 1.020 (82%) participantes no braço de tratamento com placebo foram avaliados quanto à QVRS. A porcentagem de pacientes que tiveram avaliações válidas de IWQOL-Lite e SF-36 na Semana 56 foi semelhante à porcentagem de pacientes que completaram o estudo nos países onde os questionários de saúde foram administrados. As características dos pacientes foram similares aos pacientes randomizados.

Na semana 56, todas as subescalas do IWQOL-Lite demonstrou um aumento significativamente maior no grupo liraglutida 3,0 mg em comparação com placebo, assim como o escore total, com uma diferença estimada em 3,13 (IC95% 3,72 – 5,89) pontos. A maior diferença entre os grupos foi observada para a subescala de função (diferença estimada em 4,80, IC95% 3,72 – 5,89). A chance de atingir uma melhora importante para o escore total foi maior com liraglutida que com placebo (OR 1,59, IC95% 1,35 – 1,88). Quanto aos resultados do SF-36, ambos os grupos apresentaram escores basais do PCS e do MCS abaixo da média normativa de 50 pontos. Na semana 56, todas as subescalas demonstraram uma melhora significativamente maior com liraglutida em comparação com placebo. As diferenças entre liraglutida e placebo estimadas para o PCS e MCS foram de 1,73 (IC95% 1,22 – 2,24) e 0,90 (IC95% 1,17 – 2,59), respectivamente. Adicionalmente, a chance de melhora importante no PCS com liraglutida foi significativamente maior que com placebo (OR 1,60, IC95% 1,35 – 1,90), mas não foi estatisticamente significativa para o escore MCS (OR 1,14, IC95% 0,96 – 1,35). Para ambos os grupos houve um padrão de maior melhora no escore IWQOL-Lite e SF-36 PCS com maior perda de peso, mas não para MCS.

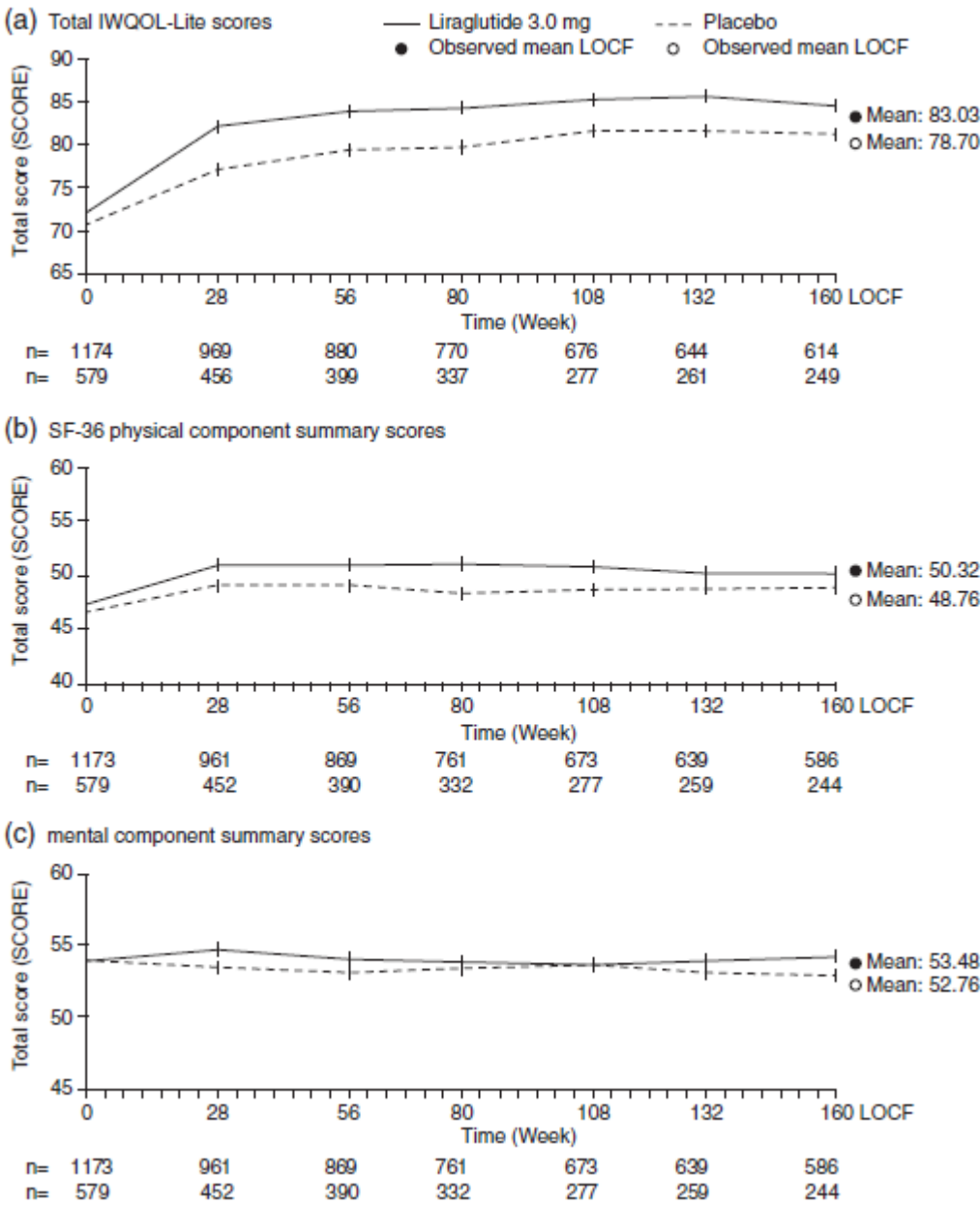
Kolotkin et al. (2018): Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity

Os resultados apresentados por Kolotkin et al. (2016) evidenciam que os participantes do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* com obesidade (ou sobrepeso com comorbidades) e pré-diabetes recebendo liraglutida 3,0 mg experimentaram maiores melhorias na QVRS do que aqueles que receberam placebo, após um ano (56 semanas) da linha de base. Kolotkin et al. (2018) estende esses achados examinando as mudanças que ocorreram na QVRS após 3 anos (160 semanas). A QVRS foi avaliada usando o questionário específico da obesidade Impacto do Peso na Qualidade de Vida-Lite (IWQOL-Lite), bem como o questionário de saúde Short-Form 36 v2 (SF-36).

Dos 2.254 pacientes com pré-diabetes incluídos no seguimento prolongado do estudo, 1.791 (1.203 para liraglutida e 588 para placebo) eram de países com avaliação de QVRS. Na semana 160, 1175 pacientes tratados com liraglutida (97,7%) e 580 pacientes do grupo placebo (98,6%) tinham avaliação de QVRS. As características dos pacientes foram similares entre os grupos. Os resultados

desse estudo apontam que a melhora na qualidade de vida identificada com liraglutida 3,0 mg em um ano é mantida ao longo do tempo, considerando IWQOL-Lite e SF-36 PCS, mas não há um efeito importante na avaliação do SF-36 MCS, conforme pode ser observado na Figura 25.

Figura 25. Efeitos da liraglutida 3,0 mg na qualidade de vida relacionada a saúde em 160 semanas de seguimento



Fonte: Adaptado de Kolotkin et al. (2018)⁹⁷.

2.3.3.2. Publicações para análises por subgrupo de IMC ≥ 35 kg/m²

A principal evidência para os efeitos na população com IMC acima de 35kg/m² é a publicação

Le Roux et al. (2017b): Comparison of Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals with BMI above and below 35 kg/m²: A Post-hoc Analysis

A principal evidência para os efeitos na população com IMC acima de 35kg/m² é a publicação de Le Roux *et al.* (2017b). Considerando-se a limitação de intervenções eficazes disponíveis para o tratamento de adultos com sobrepeso/obesidade, uma análise *post-hoc* de dois estudos de fase III (*SCALE Obesity and Prediabetes* e *SCALE Diabetes*) foi realizada para estabelecer se a eficácia da liraglutida, para redução de peso, persiste em subgrupos de IMC mais elevados. Nesta análise, a eficácia e a segurança da liraglutida 3,0 mg foram comparadas em indivíduos com IMC 27 a <35 e ≥ 35 kg/m² em populações com e sem DM2¹²⁰.

Ambos foram ensaios clínicos randomizados duplo-cegos de fase III, controlados por placebo, multicêntricos, com acompanhamento de 56 semanas, que recrutaram adultos (≥ 18 anos) com obesidade (IMC $\geq 30,0$ kg/m²) ou sobrepeso (IMC $\geq 27,0$ kg/m²) além de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso. Neste relatório estão descritos os resultados das análises *post-hoc* do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*, em que foram incluídos apenas pacientes sem DM2 na linha de base (

Tabela 23). Os efeitos do tratamento da liraglutida nos subgrupos de IMC na linha de base do estudo (27 a <35 vs. ≥ 35 kg/m²) foram avaliados por testes estatísticos de interação entre o grupo de tratamento (liraglutida 3,0 mg vs placebo) e o subgrupo de IMC no início do estudo. Para desfechos medidos como variáveis contínuas, os dados ausentes foram imputados usando LOCF. Para analisar a perda de peso em categorias ($\geq 5\%$, $> 10\%$ e $> 15\%$), os dados ausentes foram imputados usando LOCF antes da dicotomização. Os parâmetros de eficácia são apresentados como médias ou proporções estimadas ajustadas à distribuição da linha de base dos indivíduos incluídos nos modelos para cada subgrupo de IMC.

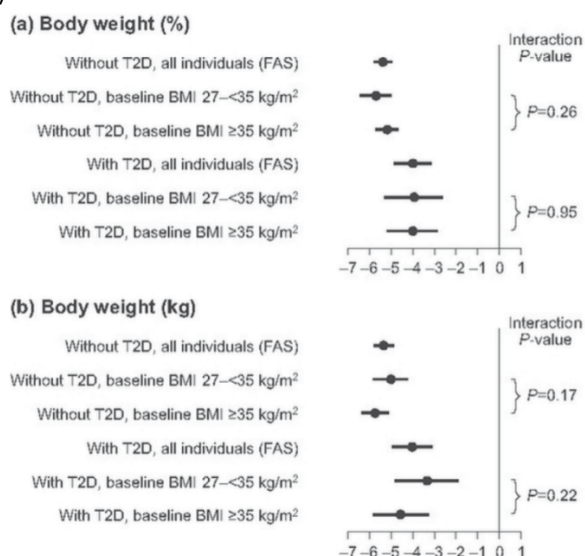
Tabela 23: Dados demográficos e características de linha de base para indivíduos sem diabetes, por IMC de linha de base 27 a <35 e ≥ 35 kg/m²

Desfecho	Indivíduos sem diabetes (n = 3.662)			
	IMC na Linha de Base 27 a <35 kg/m ² (n = 1.279)		IMC na Linha de Base ≥ 35 kg/m ² (n = 2.383)	
	Liraglutida 3,0 mg (n = 856)	Placebo (n = 423)	Liraglutida 3,0 mg (n = 1.581)	Placebo (n = 802)
Peso corporal (kg)	90,1 (11,0)	89,9 (11,1)	115,1 (20,2)	115,0 (20,9)
IMC (kg/m ²)	32,4 (1,6)	32,3 (1,8)	41,5 (5,7)	41,5 (5,5)
Feminino (%)	76,9	78,7	79,4	77,7
Idade (anos)	46,8 (12,2)	46,3 (11,5)	44,3 (11,9)	44,3 (12,2)
Pré-diabetes (%)	54,0	51,1	65,3	66,1
HbA1c (%)	5,5 (0,4)	5,5 (0,4)	5,6 (0,4)	5,6 (0,4)
GJ (mg/dL)	95,4 (10,8)	93,6 (9,0)	95,4 (10,8)	95,4 (9,0)
PAS (mmHg)	121,4 (13,0)	120,9 (13,0)	123,9 (12,8)	124,5 (12,5)
PAD (mmHg)	77,6 (8,6)	77,4 (8,7)	79,2 (8,6)	79,6 (8,3)

Nota: Dados são apresentados como média $\pm$ DP ou n (%). DP, Desvio padrão; IMC, índice de massa corporal; HbA1c, hemoglobina glicada; GJ, glicemia em jejum; PAS, Pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica. **Fonte:** Adaptado de Le Roux et al. (2017b)¹²⁰.

A análise da interação entre o efeito do tratamento e o subgrupo de IMC (27 a <35 e ≥ 35 kg/m²) não revelou evidências de que o efeito da liraglutida 3,0 mg no peso corporal diferiu entre os dois subgrupos de IMC basal (valor p para interação > 0,05; Figura 26).

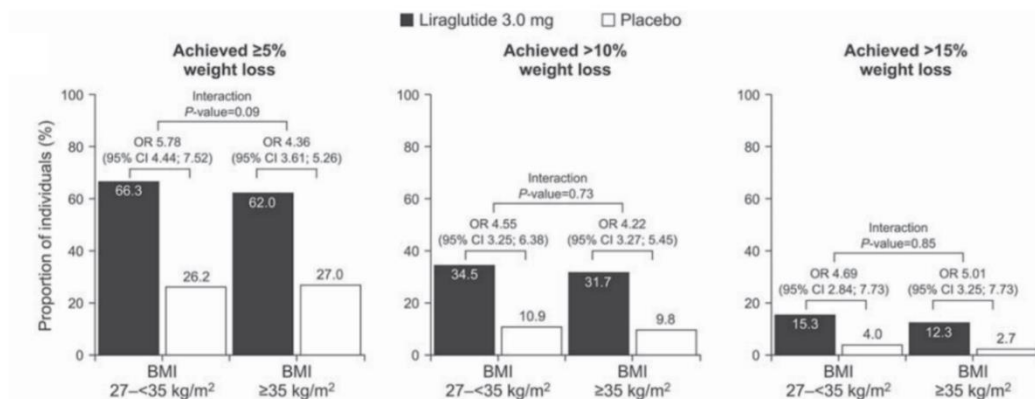
Figura 26. Efeitos da liraglutida 3,0 mg no peso corporal em % (A) e em Kg (B), por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m²)



Nota: Dados são apresentados como diferença de média da linha de base à semana 56 (liraglutida 3,0 mg – placebo) $\pm$ IC. Os dados são de 0 a 56 semanas para o conjunto de análise completo. A análise estatística é a análise de covariância com LOCF. Os valores de p são baseados em teste de interação entre o efeito do tratamento e o subgrupo de IMC inicial, sendo que valores de p < 0,05 refletem a evidência de diferença no efeito do tratamento entre os subgrupos de IMC. IC, intervalo de confiança, BMI, índice de massa corporal, T2D, diabetes mellitus tipo 2, FAS, conjunto de análise completo, LOCF, última observação levada adiante. **Fonte:** Adaptado de Le Roux et al. (2017b)¹²⁰.

Da mesma forma, mais indivíduos alcançaram $\geq 5\%$, 10% e 15% de perda de peso na semana 56 com liraglutida 3,0 mg, do que com placebo (Figura 27), sem evidências de que o efeito de liraglutida 3,0 mg na perda de peso tenha diferido entre os dois subgrupos de IMC da linha de base (interação $p > 0,05$).

Figura 27. Perda de peso de acordo com as categorias ($\geq 5\%$, $> 10\%$ e $> 15\%$ do peso corporal em 56 semanas) por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m²).



Nota: Dados são apresentados como proporções (%) e OR $\pm$ IC 95%. Os dados são de 0 a 56 semanas para o conjunto de análise completo. A análise estatística é a análise de covariância com LOCF. Os valores de p são baseados em teste de interação entre o efeito do tratamento e o subgrupo de IMC inicial, sendo que valores de $p < 0,05$ refletem a evidência de diferença no efeito do tratamento entre os subgrupos de IMC. BMI, índice de massa corporal; CI, intervalo de confiança; LOCF, última observação levada adiante OR, Odds ratio. **Fonte:** Adaptado de Le Roux et al. (2017b)¹²⁰.

As diferenças de tratamento estimadas entre as intervenções (liraglutida 3,0 mg vs. placebo) para desfechos de eficácia analisados de forma contínua e dicotômica (*odds ratio*) para a obtenção de desfechos de eficácia são indicadas na Tabela 24, com os correspondentes intervalos de confiança de 95%.

Tabela 24. Efeitos do tratamento da liraglutida 3 mg para desfechos de eficácia em indivíduos sem diabetes, por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m²)

Desfechos	Indivíduos sem diabetes (n = 3.662)						Interação p-valor
	IMC na Linha de Base 27 a <35 kg/m ² (n = 1.279)			IMC na Linha de Base ≥ 35 kg/m ² (n = 2.383)			
	Liraglutida 3,0 mg (n = 856)	Placebo (n = 423)	Diferença estimada (IC95%)	Liraglutida 3,0 mg (n = 1.581)	Placebo (n = 423)	Diferença estimada (IC95%)	
Peso corporal (%)	-8,2	-2,7	-5,73 (-6,47; -4,99)	-7,9	-2,6	-5,20 (-5,74; -4,66)	0,26
Peso corporal (kg)	-7,3	-2,4	-5,10 (-5,91; -4,29)	-8,9	-3,1	-5,81 (-6,40; -5,22)	0,17
Circunferência abdominal (cm)	-8,2	-3,5	-4,68 (-5,49; -3,87)	-8,2	-4,2	-3,90 (-4,49; -3,31)	0,13
HbA1c (%)	-0,3	-0,1	-0,21 (-0,24; -0,18)	-0,3	-0,1	-0,24 (-0,26; -,021)	0,17
GJ (mmol/L)	-0,4	0,0	-0,38 (-0,44; -0,32)	-0,4	0,0	-0,38 (-0,43; -0,34)	0,89
PAS (mm Hg)	-3,7	-1,4	-2,11 (-3,36; -0,87)	-4,5	-1,6	-3,19 (-4,09; -2,28)	0,17
PAD (mm Hg)	-2,5	-1,8	-0,75 (-1,64; 0,14)	-2,7	-1,9	-0,95 (-1,60; -0,30)	0,73
<i>IWQOL-Lite</i> (escore total)	9,1	7,1	2,16 (0,65; 3,67)	11,4	8,0	3,59 (2,51; 4,67)	0,13
<i>IWQOL-Lite</i> (domínio físico)	10,0	7,4	3,19 (1,33; 5,05)	15,0	9,3	5,59 (4,26; 6,92)	0,04

Nota: Dados são apresentados como média ou n (%). # Maiores valores indicam maior qualidade de vida. HbA_{1c}, hemoglobina glicada; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; PAD, pressão arterial diastólica; GJ, glicemia em jejum; PAS, pressão arterial sistólica. **Fonte:** Adaptado de Le Roux et al. (2017b)¹²⁰.

Não houve evidência de que a redução de peso corporal com o uso de 3,0 mg de liraglutida tenha diferido entre os subgrupos de IMC (Tabela 25).

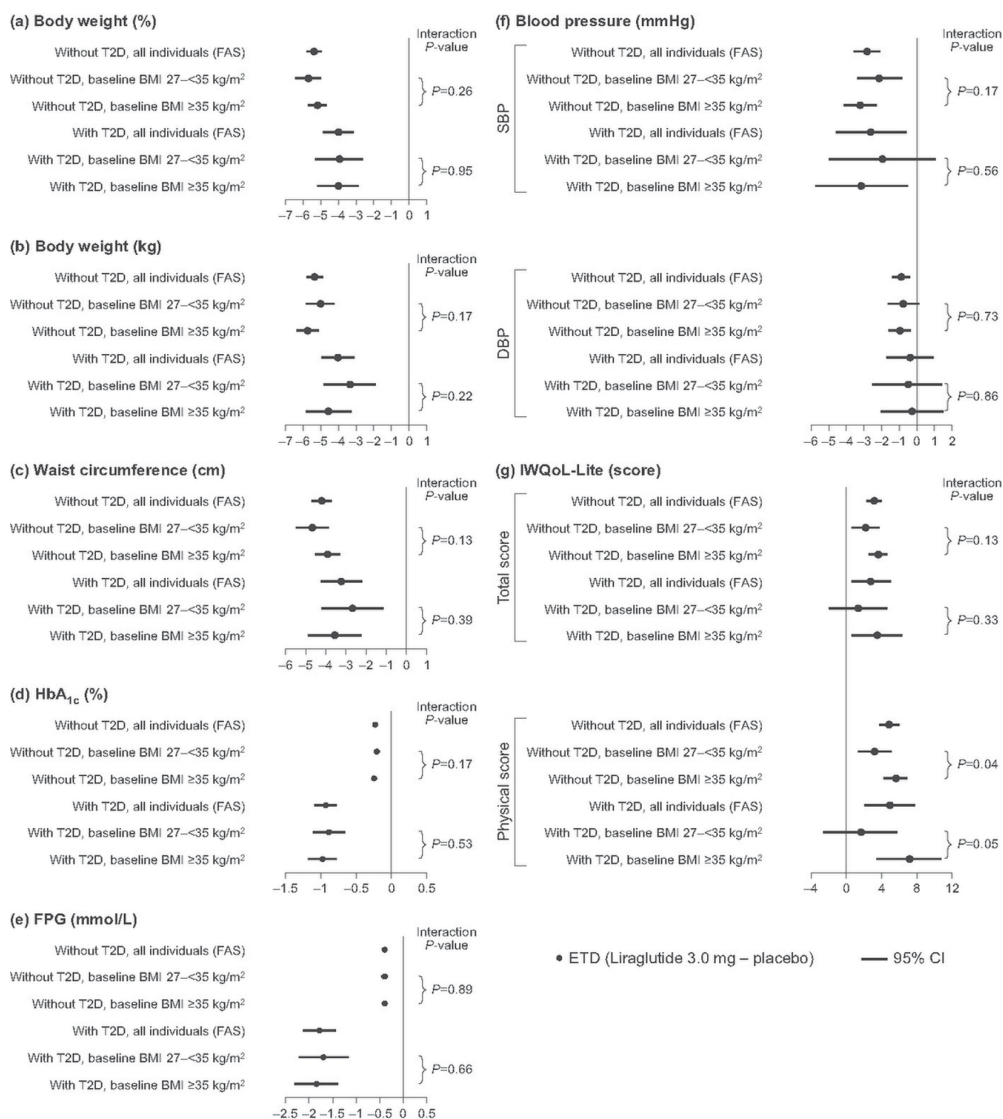
Tabela 25. Categorias de perda de peso em jejum (liraglutida 3,0 mg vs placebo), em indivíduos sem diabetes, por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m²)

Desfecho	Indivíduos sem diabetes (n = 3.662)						Interação p-valor
	IMC na Linha de Base 27 a <35 kg/m ² (n = 1.279)			IMC na Linha de Base ≥ 35 kg/m ² (n = 2.383)			
	Liraglutida 3,0 mg (n = 856)	Placebo (n = 423)	OR (IC95%)	Liraglutida 3,0 mg (n = 1581)	Placebo (n = 423)	OR (IC95%)	
≥ 5% de perda de peso (%)	66,3	26,2	5,78 (4,44; 7,52)	62,0	27,0	4,36 (3,61; 5,26)	0,09
> 10% de perda de peso (%)	34,5	10,9	4,55 (3,25; 6,38)	31,7	9,8	4,22 (3,27; 5,45)	0,73
> 15% de perda de peso (%)	15,3	4,0	4,69 (2,84; 7,73)	12,3	2,7	5,01 (3,25; 7,73)	0,85

Nota: Dados são apresentados como proporções (%) e OR $\pm$ IC. IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; OR, odds ratio.
Fonte: Adaptado de Le Roux et al. (2017b)¹²⁰.

Para os desfechos secundários circunferência abdominal, hemoglobina glicada, glicose plasmática em jejum e pressão arterial, foram observadas diferenças estatisticamente significativas favorecendo o grupo de pacientes tratados com liraglutida 3,0 mg quando comparado ao grupo placebo, desde a linha de base até 56 semanas. Além disso, para a maioria dos desfechos secundários, a análise da interação entre o grupo de tratamento e o subgrupo de IMC não revelou evidências de que os efeitos de liraglutida 3,0 mg diferiram entre os subgrupos de IMC (valor p de interação > 0,05, Figura 28). Para indivíduos sem DM2, houve uma melhora maior nos pacientes tratados com liraglutida 3,0 mg em relação ao placebo na pontuação relacionada à função física do questionário IWQOL-Lite, para indivíduos com IMC basal ≥ 35 kg/m² (valor p de interação = 0,04; Figura 28).

Figura 28. Efeitos da liraglutida 3,0 mg nos desfechos: peso corporal (%) (A), peso corporal (Kg) (B), circunferência abdominal (C), hemoglobina glicada (D), glicemia de jejum (E), pressão arterial (F), qualidade de vida relacionada à saúde (G), por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m²)



Nota: Dados são apresentados como diferença de média da linha de base à semana 56 (liraglutida 3 mg - placebo) $\pm$ IC. Os dados são de 0 a 56 semanas para o FAS. A análise estatística é a análise de covariância com LOCF. Os valores de p são baseados em um teste de interação entre o efeito do tratamento e o subgrupo de IMC inicial e não refletem diferença estatisticamente significativa, ilustrando um efeito de tratamento consistente em todos os subgrupos de IMC para todos os desfechos, exceto para o domínio físico do questionário de qualidade de vida, em que pacientes com IMC ≥ 35 apresentaram maior efeito do que pacientes com IMC entre 27 e < 35. *CI, intervalo de confiança*; BMI, índice de massa corporal; T2D, diabetes mellitus tipo 2; FAS, conjunto de análise completo; ETD, diferença de tratamento estimada; FPG, glicemia em jejum; HbA_{1c}, hemoglobina glicada. **Fonte:** Adaptado de Le Roux et al. (2017b)¹²⁰.

Em geral, os eventos adversos (EAs) emergentes do tratamento e os EAs graves emergentes do tratamento foram amplamente semelhantes entre os subgrupos de IMC. As taxas de distúrbios da vesícula biliar foram baixas, mas numericamente mais altas com liraglutida 3,0 mg do que com placebo, e a frequência desses desfechos foi semelhante entre os subgrupos de IMC. O número de indivíduos sem DM2 experimentando eventos de pancreatite aguda foi baixo, mas numericamente maior com liraglutida 3,0 mg do que com placebo; a frequência de eventos de pancreatite aguda nesses indivíduos foi semelhante entre os subgrupos de IMC. Os EAs mais frequentemente relatados foram

gastrointestinais; as taxas de distúrbios gastrointestinais foram semelhantes entre os subgrupos de IMC, mas maiores com liraglutida 3,0 mg do que com placebo. Os resultados relacionados à avaliação da segurança de acordo com as categorias de IMC estão detalhados na Tabela 26.

Tabela 26: Segurança da liraglutida 3 mg em indivíduos sem diabetes, por subgrupo do IMC na linha de base (27 a <35 e ≥ 35 kg/m²)

Desfechos	Indivíduos sem diabetes (n = 3.723)							
	IMC na Linha de Base 27 a <35 kg/m ² (n = 1.304)				IMC na Linha de Base ≥ 35 kg/m ² (n = 2.419)			
	Liraglutida 3,0 mg (n = 873)		Placebo (n = 431)		Liraglutida 3,0 mg (n = 1608)		Placebo (n = 811)	
	N (%)	E (R)	N (%)	E (R)	N (%)	E (R)	N (%)	E (R)
EA gerais	798 (91,4)	4791 (606,9)	368 (85,4)	1875 (499,8)	1487 (92,5)	9239 (639,3)	675 (83,2)	3354 (484,5)
EA graves *	52 (6,0)	62 (7,9)	25 (5,8)	32 (8,5)	102 (6,3)	132 (9,1)	37 (4,6)	43 (6,2)
EA severos **	92 (10,5)	137 (17,4)	41 (9,5)	51 (13,6)	212 (13,2)	311 (21,5)	72 (8,9)	112 (16,2)
EA que levaram à retirada do estudo	94 (10,8)	143 (18,1)	20 (4,6)	26 (6,9)	153 (9,5)	231 (16,0)	29 (3,6)	47 (6,8)
EA gastrointestinais	598 (68,5)	1707 (216,2)	192 (44,5)	387 (103,2)	1097 (68,2)	3,342 (231,2)	309 (38,1)	610 (88,1)
Náusea	350 (40,1)	489 (61,9)	63 (14,6)	75 (20,0)	647 (40,2)	940 (65,0)	120 (14,8)	148 (21,4)
Vômito	137 (15,7)	208 (26,3)	17 (3,9)	19 (5,1)	267 (16,6)	389 (26,9)	34 (4,2)	43 (6,2)
Distúrbios da vesícula biliar	18 (2,1)	19 (2,4)	3 (0,7)	4 (1,1)	37 (2,3)	42 (2,9)	7 (0,9)	8 (1,2)
Mudança no pulso, batimentos/min (DP)	+3,1 (9,5)		+0,1 (8,9)		+2,3 (10,0)		+0,1 (9,9)	
Pancreatite aguda	2 (0,2)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,2)	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Nota: Dados são apresentados como n (%), exceto pulso, que representa a alteração média observada desde a linha de base (DP), com LOCF.

*EA graves incluem morte, evento ameaçador à vida, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, incapacidade persistente/significante, anomalia congênita, eventos de intervenção médica importantes. ** EA severos incluem eventos com considerável interferência nas atividades de vida diária, eventos inaceitáveis, mas que não preenchem critérios de EA grave. DP, desvio padrão; E, número de eventos; EA, eventos adversos; LOCF, última observação levada adiante; N, número de indivíduos; R, taxa de eventos por 100 pacientes-ano. **Fonte:** Adaptado de Le Roux et al. (2017b)¹²⁰.

Em conclusão, a liraglutida 3,0 mg foi eficaz e bem tolerada, independentemente do subgrupo de IMC em indivíduos sem DM2. No entanto, o subgrupo de pacientes com alto IMC (≥ 35 kg/m²) teve maior perda de peso absoluta (kg) em comparação com o subgrupo de baixo IMC. A redução média de 8,2% no peso dos pacientes alocados no grupo liraglutida 3,0 mg é clinicamente benéfica, dada a evidência de que a perda de peso de 5 a 10% está associada à melhora do metabolismo de glicose e

lipídios, menor incidência de DM2, melhores desfechos psicossociais e reduções em várias outras comorbidades relacionadas ao peso (hipertensão, apneia do sono, osteoartrite).

Os resultados para estas comparações também foram apresentados no *13th International Congress on Obesity*, ICO 2016, com resumo publicado em uma edição especial da revista *Obesity Reviews*¹²⁹ e no *Diabetes Kongress 2016*, com resumo publicado em uma edição especial da revista *Diabetologie und Stoffwechsel*¹³⁰.

Bluher et al. (2017): 3-year efficacy and safety for liraglutide 3.0 mg in adults with obesity/overweight, prediabetes and baseline BMI < 35 vs. ≥35 kg/m² in the SCALE Obesity and Prediabetes, double-blind, placebo-controlled trial

Esta análise *post-hoc* apresentada em formato de resumo de congresso (*Diabetes Kongress 2017*, com resumo publicado em uma edição especial da revista *Diabetologie und Stoffwechsel*) incluiu 2.254 adultos com pré-diabetes (mulheres 76%; média de idade 48 anos; IMC 39 kg/m²) randomizados na proporção de 2:1 para liraglutida 3,0 mg ou placebo, adjuvantes à dieta e exercício físico por 160 semanas¹²¹. Esta análise *post-hoc* comparou a eficácia e a segurança da liraglutida em adultos com pré-diabetes nos subgrupos de IMC na linha de base < 35 vs. ≥35 kg/m². O efeito do tratamento nos subgrupos de IMC foi avaliado por testes estatísticos de interação entre o tratamento e o subgrupo de IMC. Após 160 semanas, perdas de peso médias significativamente maiores no IMC < 35 (-6,4% vs. -1,7%) e ≥35 kg/m² (-6,0% vs. -2,0%) e perdas de peso categóricas em ambos os subgrupos de IMC foram observados nos pacientes tratados com liraglutida vs. placebo, bem como melhora nos parâmetros glicêmicos (hemoglobina de jejum e hemoglobina glicada) e desfechos de qualidade de vida; estes efeitos do tratamento pareceram ser independentes do IMC na linha de base (valor p de interação > 0,05).

No geral, eventos adversos graves foram comparáveis entre os subgrupos de IMC. As taxas de eventos adversos relacionados à vesícula biliar foram semelhantes para os subgrupos de IMC < 35 vs. ≥35 tratados com liraglutida, mas numericamente maior do que no grupo placebo.

Em conclusão, 3 anos de tratamento com liraglutida 3,0 mg tiveram efeitos semelhantes no peso corporal, controle glicêmico e segurança em indivíduos com IMC basal < 35 e ≥ 35 kg/m².

2.3.4. Risco de viés dos estudos incluídos e qualidade da evidência

O risco de viés dos quatro desfechos co-primários do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*, reportados nas publicações de Pi-Sunyer *et al.* (2015) e Le Roux *et al.* (2017a), foram avaliados com a ferramenta RoB 2. O risco de viés global apresentou algumas preocupações para todos os desfechos, devido a algumas preocupações por desvio das intervenções pretendidas e por dados faltantes.

Quanto ao desvio das intervenções pretendidas, todas as análises consideraram o conjunto de análise completo, ou *full analysis set*, que incluía apenas pacientes randomizados que tivessem recebido ao menos uma dose da intervenção pretendida e que apresentassem ao menos uma avaliação após o baseline, não sendo, portanto, análise por intenção de tratar. No entanto, não se identificou a análise dos participantes em grupos cruzados, não havendo razão para julgamento de um alto impacto no resultado e alto risco de viés.

Quanto a dados faltantes, o julgamento de algumas preocupações foi devido ao abandono do estudo de aproximadamente 28% dos pacientes no grupo liraglutida e 35,6% do grupo placebo em 56 semanas, embora o abandono relacionado a ineficácia tenha sido apenas de 1,3% no grupo liraglutida e 2,9% do grupo placebo. Assim, embora o dado faltante possa estar relacionado com o peso do paciente, apenas uma pequena proporção dos pacientes saiu do estudo por este motivo, provavelmente não afetando a estimativa de efeito. Para o desfecho em 160 semanas, 47,4% e 55% dos pacientes do grupo liraglutida e placebo, respectivamente, abandonaram o estudo, embora apenas 1,9% e 4,8% tenham abandonado por ineficácia do tratamento. Adicionalmente, em todas as análises o método de imputação utilizado foi o LOCF, que não é considerado como um método que corrija viés por dados faltantes. Para desfechos de segurança o julgamento para esse domínio foi considerado baixo risco, uma vez que o grupo de dados de análise incluiu todos os pacientes que receberam ao menos uma dose da terapia alocada, com perda de menos de 1% dos pacientes em ambos os grupos.

Considerando os demais domínios cabe ressaltar que o estudo foi randomizado, com alocação realizada por telefone ou sistema online de alocação provido pelo patrocinador. Pacientes, investigadores e financiador não estavam cientes dos grupos de alocação, sendo que liraglutida e placebo foram administrados utilizando o mesmo tipo de aplicador (FlexPen). Todos os desfechos avaliados foram desfechos co-primários do estudo, com avaliação e análises realizadas de acordo com o protocolo.

Um resumo da avaliação do risco de viés para cada desfecho está apresentado na Figura 29, a seguir.

A qualidade da evidência foi avaliada para os mesmos desfechos e está detalhada na Tabela 27. Em todos os desfechos a qualidade da evidência foi rebaixada por evidência indireta, considerando que os dados do *SCALE Obesity and Prediabetes* incluem pacientes além daqueles conscritos na população-alvo. A qualidade da evidência foi considerada como moderada a alta para os desfechos co-primários de eficácia. Para os desfechos de percentual de pacientes com perda de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ e tempo até progressão para DM2, a qualidade da evidência foi avaliada como alta devido ao grande tamanho de efeito. Para eventos adversos graves a qualidade foi considerada baixa, pois, além de ser rebaixada por evidência indireta, foi penalizada por imprecisão.

Figura 29. Risco de viés dos desfechos co-primários e eventos adversos graves do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*

<u>Estudo</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Global</u>	
SCALE Obesity and Prediabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Mudança do peso a partir do baseline (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	Low risk
SCALE Obesity and Prediabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Proporção de pacientes que perderam ao menos 5% do peso corporal (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	Some concerns
SCALE Obesity and Prediabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Proporção de pacientes que perderam ao menos 10% do peso corporal (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	High risk
SCALE Obesity and Prediabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Evento adverso grave (56 semanas)	+	!	+	+	+	!	
SCALE Obesity and Prediabetes (le Roux et al., 2017a)	Tempo até início da diabetes (160 semanas)	+	!	!	+	+	!	
SCALE Obesity and Prediabetes (le Roux et al., 2017a)	Evento adverso grave (160 semanas)	+	!	+	+	+	!	

Nota: D1. Viés devido ao processo de randomização; D2. viés por desvios da intervenção pretendida; D3. viés devido a dados faltantes, D4. viés na mensuração do desfecho; D5. viés na seleção dos resultados reportados.

Tabela 27. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com aplicação da ferramenta GRADE

Nº dos estudos, delineamento	Avaliação da qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
Mudança do peso percentual a partir do baseline (seguimento: 56 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	2437	1225	Média da mudança a partir do baseline foi de -2,6 ± 5,7%	DM 5,4% menor (5,8 menor para 5,0 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA

Nº dos estudos, delineamento	Avaliação da qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
Proporção de pacientes que perderam ao menos 5% do peso corporal (Seguimento: 56 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Forte associação	1540/2437 (63,2%)	332/1225 (27,1%)	OR 4,8 (4,1 para 5,6)	370 mais por 1.000 (de 333 mais para 405 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Proporção de pacientes que perderam ao menos 10% do peso corporal (Seguimento: 56 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Forte associação	1540/2437 (63,2%)	332/1225 (27,1%)	OR 4,3 (3,5 para 5,3)	232 mais por 1.000 (de 187 mais para 280 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos graves (Seguimento: 56 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Grave ^c	Nenhum	154/2481 (6,2%)	62/1242 (5,0%)	RR 1,24* (0,93 para 1,66)	12 mais por 1.000 (de 3 menos para 33 mais)	⊕⊕○○ BAIXA

Nº dos estudos, delineamento	Avaliação da qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
Tempo até início de diabetes mellitus tipo II (Seguimento: 160 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^d	Não grave	Forte associação	1472 participantes -	738 participantes 46,0%	HR 0,21 (0,13 para 0,34)	339 menos por 1.000 (de 383 menos para 271 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos graves (Seguimento: 160 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^d	Grave ^c	Nenhum	227/1501 (15,1%)	96/747 (12,9%)	RR 1,18* (0,94 para 1,47)	23 mais por 1.000 (de 8 mais para 60 mais)	⊕⊕○○ BAIXA

Nota: * RR não reportado no estudo, calculado no software R com IC95% calculado pelo método de Wald. ECR: ensaio clínico randomizado; HR, hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IMC, índice de massa corporal; OR: odds ratio. ^a Risco de viés com algumas preocupações. ^b Dados são referentes à população total do estudo, inclui pacientes com e sem pré-diabetes e com múltiplos níveis de IMC. ^c Intervalo de confiança amplo, podendo apresentar aumento do risco ou diminuição. ^d Dados são referentes à população total do estudo, inclui pacientes com múltiplos níveis de IMC.

3. Análise de custo-efetividade

3.1. Objetivo

Avaliar a custo-efetividade de liraglutida 3mg em comparação com cuidado usual (incluindo exercício físico e mudança no estilo de vida) para pacientes obesos com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

3.2. Premissas gerais

Abaixo constam as principais premissas utilizadas no modelo:

- a) A perspectiva do modelo foi a do SUS. Conforme recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica¹³¹
- b) A taxa de desconto aplicada foi de 5% ao ano para custos e efetividade.
- c) Custos foram representados em Reais (R\$).
- d) A efetividade foi avaliada em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida ganhos (AVG).

3.3. População-alvo

A população-alvo para a avaliação econômica é consistente com a indicação pretendida, sendo baseada na análise de subgrupo do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*, definida como pacientes adultos com:

- IMC ≥ 35 kg/m²;
- Pré-diabetes com alto risco de DM2, definida como nível de HbA1c de 6,0-6,4% ou uma glicemia em jejum de 99-125 mg/dL (5,5 – 6,9 mmol/L);
- Alto risco de DCV, definido como a presença de: colesterol total > 193,35 mg/dL (5mmol/L) ou PAS >140 mmHg ou HDL <40 mg/dL (1,0 mmol/L) para homens e <50 mg/dL (1,3 mmol/L) para mulheres.

Mais detalhes sobre a análise de subgrupo estão apresentados a seguir.

3.4. Análise post-hoc

A efetividade de liraglutida 3,0mg em comparação com dieta e exercício físico na população-alvo (pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV) foi estimada através de análise de subgrupo post-hoc do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* conduzida originalmente para submissão sob a mesma indicação ao NICE¹³². Destaca-se, no entanto, que os dados de eficácia e

segurança originais para população completa do estudo foram aplicados na análise de cenário. Neste sentido, é importante salientar que os dois grupos populacionais apresentam características muito semelhantes, especialmente em relação as alterações na HbA1c, peso corporal, circunferência da cintura e pressão arterial sistólica.

Todas as análises de eficácia utilizaram dados do conjunto completo de análise (*full analysis set*) do estudo, que incluiu todos os pacientes com pré-diabetes na triagem, e passaram pela randomização e receberam ao menos uma dose do tratamento do estudo e tiveram ao menos uma avaliação após a avaliação da linha de base. O conjunto de análise de segurança (*safety analysis set*), incluiu todos os pacientes que foram expostos a ao menos uma dose da medicação.

Na análise original do estudo, valores faltantes foram imputados utilizando o método LOCF para medidas pós linha de base. Considerando que as análises originais do estudo aplicaram LOCF, o mesmo método de imputação foi aplicado para a análise post-hoc que embasa a avaliação econômica desta submissão. Outros métodos de imputação para o mesmo subgrupo de pacientes também foram implementados:

a) Imputação do valor basal – *baseline information carried forward* (BOCF); e

b) Imputações múltiplas pela abordagem de McEvoy (ME-MI): utilizado para lidar com dados faltantes para pacientes em tratamento ativo no momento da visita em que a estimativa seria realizada. Para pacientes em interrupção do tratamento, o método não pode ser aplicado, uma vez que não foi solicitado o retorno de pacientes que descontinuassem o tratamento durante a extensão do estudo para as últimas visitas. Assim, para pacientes com interrupção do tratamento, a imputação simples foi realizada pela extrapolação da última observação disponível até o tempo da visita a ser imputada. A extrapolação foi baseada na estimativa de mudança a partir da 12ª semana de seguimento (após os 3 anos de tratamento do estudo) sem tratamento. Se valores extrapolados cruzassem o valor do baseline, o valor do baseline foi usado.

Em adição à definição do subgrupo de análise de interesse, os dados apresentam foco em respondedores, que representam os pacientes que atingiram perda de peso de ao menos 5% na semana 16 (isto é, após 4 semanas de titulação e 12 semanas na dose de manutenção) seguindo a regra de interrupção do tratamento prevista em bula⁶⁷, considerando que a resposta inicial é forte preditor de resposta tardia e global ao tratamento.

3.4.1. Seleção do subgrupo

Do total de 2.254 pacientes randomizados no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*, 1.021 pacientes tinham IMC ≥ 35 kg/m² e pré-diabetes no início do estudo. Destes 1.021 pacientes, 802 pacientes completaram um ou mais critérios para alto risco de DCV. Dos 1.021 pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² e pré-diabetes:

- 47,7% dos pacientes preencheram o critério para colesterol total $>193,35$ mg/dl (5mmol/L);
- 13,5% preencheram o critério de PAS > 140 mmHg;
- 43,7% preencheram o critério de colesterol HDL <40 mg/dL (1,0 mmol/L) para homens e < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) para mulheres.

A distribuição dessas características por grupo está resumida na Tabela 28, a seguir.

Tabela 28. Presença de critérios para alto risco cardiovascular para pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² e pré-diabetes no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*

Critério	Liraglutida 3,0mg (n= 676)	Placebo (n=345)	Total (n=1.021)
Colesterol total $> 193,35$ mg/dL* (%)	315 (46,6%)	172 (49,9%)	487 (47,7%)
PAS > 140 mmHg, n (%)	94 (13,9%)	44 (12,8%)	138 (13,5%)
Colesterol HDL <40 mg/dL** (homens) / <50 mg/dL† (mulheres) (%)	304 (45,0%)	142 (41,2%)	446 (43,7%)

Nota: * 5mmol/L; ** $\sim 1,034$ mmol/L; † $\sim 1,293$ mmol/L. HDL, high density lipoprotein; PAS, pressão arterial sistólica.

Detalhes sobre as características basais dos pacientes analisados e resultados dos desfechos aplicados no modelo econômico estão descritos na seção 3.7.

3.5. Estrutura do modelo

O modelo utilizado é uma adaptação de um modelo de análise de custo-efetividade (ACE) internacional, denominado “*Core Obesity Model*” (COM)¹³³, utilizado pela demandante no processo de incorporação de liraglutida 3mg no Sistema de Saúde do Reino Unido, com avaliação realizada pelo NICE descrita em documentações públicas¹³⁴. A adaptação para o contexto brasileiro foi realizada em versão atualizada do modelo após revisão pelo *Evidence Review Group* (ERG) do NICE¹³².

O COM é um modelo de Markov, desenvolvido em MS Excel®. Complicações relacionadas à obesidade foram modeladas como estados de saúde ou eventos com impacto nos custos e efetividade

estimados ao longo da vida. A escolha das complicações incluídas no modelo foi realizada considerando:

- I. Um aumento conhecido e demonstrado do risco da complicação com a obesidade;
- II. Informação disponível para estimar a relação entre níveis de IMC e risco da complicação; e
- III. Se haveria ou não expectativa de que a complicação afetaria os custos e qualidade de vida dos indivíduos afetados.

A escolha baseou-se primariamente em relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹³⁵, que ranqueou a relação de obesidade com 19 problemas de saúde em três níveis:

- Aumento de risco elevado (RR > 3): DM2 não dependente de insulina, doença da vesícula biliar, dislipidemia, resistência à insulina, falta de ar e apneia obstrutiva do sono;
- Aumento de risco moderado (RR 2-3): doença arterial coronariana (DAC), hipertensão, osteoartrite de joelho e hiperuricemia;
- Aumento de risco leve (RR 1-2): Câncer (de mama em mulheres pós menopausa, de endométrio e de cólon) e outras condições como dor lombar e disfunção em hormônios reprodutivos.

Adicionalmente, um estudo de mundo real recente, utilizando base dados do Reino Unido com inclusão de mais de 2,9 milhões de indivíduos seguidos por uma mediana de 11,4 anos, demonstrou que indivíduos com IMC de 40-45 kg/m² apresentavam um risco particularmente alto de apneia obstrutiva do sono (HR 19,8, IC95% 18,9 – 20,8) e DM2 (HR 12,4, IC95% 12,1 – 12,7), bem como risco elevado de insuficiência cardíaca (HR 3,46, IC95% 3,35 – 3,57) e hipertensão (HR 3,21, IC95% 3,35 – 3,57) em comparação com o grupo de referência com IMC de 18,5-24,9 kg/m².¹³⁶

Baseando-se nessas evidências, DM2, apneia obstrutiva do sono, DAC e osteoartrite de joelho foram incluídos na análise do caso base para a submissão, apresentando risco altamente ou moderadamente elevado com a obesidade e tendo impacto considerável em custo e qualidade de vida. Hipertensão e dislipidemia foram consideradas como fatores que aumentam o risco das complicações mencionadas acima, mas sem um impacto importante e imediato em custos e qualidade de vida. Assim, essas condições foram incluídas como comorbidades na análise do caso base. Os três tipos de câncer listados (mama pós-menopausa, endometrial pós-menopausa e colorretal) foram considerados em análise de cenário, dado que o aumento de risco foi considerado leve no relatório da OMS.

Uma versão preliminar do modelo (versão 6.1) foi avaliada quanto à sua validade externa, conforme recomendações de melhores práticas da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) e da *Society for Medical Decision Making*, sendo verificada boa concordância com estudos utilizados no seu desenvolvimento e com estudos não incluídos

utilizados¹³⁷. O COM apresentou uma predição adequada de eventos relacionados à obesidade aplicados, embora o impacto no risco cardiovascular, assim como mortalidade, foi identificado como área de refinamento para o modelo. A presente submissão apresenta uma versão atualizada do COM, incluindo alterações realizadas antes da avaliação pelo NICE e outras conforme solicitado pela revisão do ERG.

A efetividade clínica da intervenção e comparador foram introduzidas ao modelo através de mudanças no IMC e fatores de risco cardiometabólicos, incluindo PAS, colesterol HDL e colesterol total. Estes desfechos intermediários foram usados em equações ou tabelas de risco para cálculo das probabilidades de transição, guiando a progressão da coorte entre os estados do modelo e para estimar a incidência de eventos fatais e não-fatais. Adicionalmente, probabilidades de temporariamente reverter pré-diabetes para um estado de tolerância a glicose normal foi obtido diretamente de estimativas na análise de subgrupo do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*. Os modelos de predição e tabelas de risco foram selecionados com base em uma revisão sistemática¹³⁸ e confirmados em consulta com especialistas em obesidade.

Uma duração de ciclo de 3 meses foi definida para o primeiro ano, para incorporar a regra de interrupção do tratamento após 12 semanas caso o paciente não apresentar perda ponderal $\geq 5\%$ do peso inicial⁶⁷. Ciclos de 1 ano foram aplicados após o primeiro ano, com aplicação de correção de meio de ciclo.

O horizonte temporal adotado no caso base foi de 40 anos. Considerou-se que este horizonte seria suficiente para capturar os custos e consequências em longo prazo no tratamento da obesidade. Adicionalmente, a coorte analisada apresenta idade inicial de $48,2 \pm 11,20$ anos; em 40 anos, a maioria da coorte teria ultrapassado a expectativa de vida média brasileira em 2020 (76,8 anos)¹³⁹. Para os pacientes que permanecessem vivos ao fim desse horizonte temporal, espera-se que quaisquer custos e benefícios residuais com ou sem liraglutida 3,0mg seriam altamente descontados e, portanto, teriam um impacto negligenciável nos resultados de custo-efetividade. Horizontes temporais mais curtos foram avaliados quanto ao impacto nos resultados.

O desenho esquemático do modelo está apresentado na Figura 30, a seguir.

Diagrama de fluxo sobre o efeito do IMC, PAS, colesterol total e HDL, estado glicêmico, HbA1c (em DM2) sobre a mortalidade.

Coorte entra no modelo

Comorbidades iniciais:

- Apneia obstrutiva do sono
- Tolerância normal à glicose
- Pré-diabetes
- DM2

Primeira complicação:

- Pós SCA
- Pós AVC
- Câncer
- DM2 + Pós SCA
- DM2 + Pós AVC
- DM2 + Câncer

Complicações adicionais:

- Pós SCA + Pós AVC
- Pós SCA + Câncer
- Pós AVC + Câncer
- DM2 + Pós SCA + Pós AVC
- DM2 + Pós SCA + Câncer
- DM2 + Pós AVC + Câncer
- Pós AVC + Pós SCA + Câncer
- DM2 + Pós AVC + Pós SCA + Câncer

Morte

Podem ocorrer em qualquer estado:

- Artroplastia de joelho
- Cirurgia bariátrica

Efeito do IMC, PAS, colesterol total e HDL, estado glicêmico, HbA1c (em DM2)

Resumidamente, os pacientes entram no modelo com pré-diabetes, IMC ≥ 35 kg/m² e alto risco de DCV, sendo então considerados elegíveis para iniciar o tratamento com liraglutida 3,0mg + dieta e exercício, ou apenas dieta e exercício. No ciclo seguinte, uma proporção da coorte pode reverter para um estado de tolerância normal à glicose se o tratamento for efetivo em reverter o estado pré-diabético, permanecer no estado de pré-diabetes, desenvolver DM2, ter um evento cardiovascular (IAM, angina, AVC) e mover para um estado pós síndrome coronariana aguda (SCA) ou pós AVC associado a DM2 (ou ter câncer em análises de cenário). Note-se que após um IAM, angina ou AVC, pacientes pré-diabéticos podem mover apenas para estados de pós SCA+DM2 ou pós AVC+DM2. Esta foi uma premissa simplificadora para o modelo, que, caso contrário aumentaria de 18 para 32 estados de saúde, deixando o modelo mais complexo e com menor transparência. Esta premissa também foi necessária pois as atuais equações de risco cardiovascular para não DM2 não permitem

incorporação de risco adicional para coortes pré-diabéticas^{140, 141}, embora um aumento no risco cardiovascular com pré-diabetes esteja já estabelecido¹⁴².

Em cada ciclo, uma proporção da coorte tem apneia do sono (definida em função do nível de IMC da coorte no ciclo), pode realizar uma artroplastia de joelho ou ser elegível e realizar cirurgia bariátrica independentemente do braço de tratamento (a partir do ano 2), ou morrer. O risco de morte depende da mortalidade associada com eventos (IAM fatal, angina, AVC, artroplastia de joelho ou cirurgia bariátrica) ou da mortalidade das comorbidades e consequências em saúde (câncer, DM2, pós SCA e/ou pós AVC) assim como da mortalidade global por idade e sexo da população.

A transição entre os estados e taxas de eventos são determinadas pelo nível de cinco parâmetros fisiológicos em cada ciclo: IMC, PAS, colesterol total e HDL, e HbA1c uma vez que DM2 está estabelecida, via modelos de predição de risco publicados. Os tratamentos podem alterar os níveis de todos os parâmetros exceto HbA1c, a qual foi considerada como fator de risco apenas após o desenvolvimento de DM2. A presença ou ausência de pré-diabetes foi incluída como preditor de risco nas equações de risco para incidência de DM2, enquanto a presença ou ausência de DM2 determina a escolha do modelo de predição de risco cardiovascular. Portanto, nenhum efeito adicional de liraglutida 3,0mg sobre HbA1c foi implementado para evitar dupla contagem, dado que o modelo considera um efeito direto de liraglutida 3,0mg sobre a reversão de pré-diabetes, como descrito adiante. A eficácia do tratamento foi assim indiretamente ligada a complicações da obesidade, via níveis de parâmetros fisiológicos que afetam o risco das complicações. Tabagismo e níveis de triglicerídeos não mudam com o tratamento ou tempo ao longo do horizonte temporal da análise.

Na análise do caso base, considerou-se que o tratamento com liraglutida 3,0mg seria mantido por 2 anos (em respondedores, i.e., com perda ponderal $\geq 5\%$ do peso inicial em 12 semanas⁶⁷). Após os 2 anos de tratamento, foi assumido que os parâmetros fisiológicos dos respondedores retornariam aos valores basais em uma taxa anual constante de 33% (taxa de declínio), em linha com evidências previamente publicadas¹⁴³. Uma taxa de 33%, 67% e 100% foi aplicada no início dos anos 1, 2 e 3 após interrupção do tratamento. Além do período de efeito do tratamento, o curso natural da doença foi modelado, no qual o IMC de todos os pacientes aumenta em uma taxa anual de 0,1447 em homens e 0,1747 em mulheres¹⁴³. Adicionalmente, o modelo assumiu que o aumento natural do peso ocorreria apenas até a idade de 68 anos (variada em ± 2 anos em análise de sensibilidade), após a qual o IMC iria se nivelar, considerando o processo de sarcopenia esperado em idosos e sob recomendação de especialistas clínicos. Na análise de caso base, dieta e exercício foi mantido em todos os pacientes que descontinuaram o tratamento com liraglutida, considerando as recomendações nacionais que colocam exercício e dieta como componentes centrais continuados do gerenciamento de peso.

Assumiu-se que não-respondedores (pacientes com perda ponderal < 5% em 12 semanas) permaneceriam em dieta e exercício, sendo utilizados os parâmetros de eficácia com dieta e exercício, isto é, dados do grupo placebo para o conjunto de análise completo do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*. Essa premissa está em linha com a manutenção do benefício do tratamento com a continuação de liraglutida 3,0mg no programa *SCALE*¹⁹ e foi validado com especialistas em obesidade. Não-respondedores a liraglutida descontinuaram o tratamento após primeiro ciclo (3 meses), baseado na regra de interrupção prevista em bula, e o curso de doença foi totalmente modelado conforme a eficácia do comparador, braço de dieta e exercício na análise de caso base (isto é, eficácia de liraglutida 3,0mg não é aplicada a não-respondedores).

Exceto IMC, todos os outros parâmetros fisiológicos modelados foram mantidos constantes durante o horizonte temporal ao nível após tratamento e período de declínio do efeito do tratamento. Assumiu-se que os pacientes manteriam tratamento anti-hipertensivo e antilipemiante e, portanto, os níveis desses parâmetros não variariam consideravelmente ao longo do tempo. Ainda, o modelo considerou que, uma vez que os pacientes desenvolvessem DM2, o valor de HbA1c permaneceria constante em 7,5% (caso base) ao longo do horizonte temporal da análise. Essa foi uma simplificação, uma vez que é esperada uma deterioração da função de células-beta e um aumento da HbA1c ao longo do tempo¹⁴⁴. Entretanto, essa simplificação foi escolhida considerando que a presente avaliação econômica não pretendia modelar a DM2; ainda, ao se modelar DM2, frequentemente é assumido que os pacientes intensificam seu tratamento hipoglicemiante para manter uma HbA1c relativamente constante ao longo da vida.

Adicionalmente, uma pequena proporção dos pacientes seria considerada elegível para cirurgia bariátrica a cada ano (a partir do segundo ano do modelo), e os níveis dos parâmetros fisiológicos mudam em função da eficácia da cirurgia. A taxa de cirurgias foi definida em função da incidência anual média estimada para os próximos 5 anos no Brasil (1,89%), conforme descrito na seção 1.3.3. Foi estabelecido como critério para elegibilidade um IMC de 35kg/m² e idade máxima de 65 anos.

3.6. Intervenção e comparadores

A intervenção considerada no modelo é liraglutida 3,0mg em combinação com dieta e exercício, em comparação com dieta e exercício sem adição de tratamento farmacológico. A injeção diária de liraglutida 3,0mg tem uma dose de titulação inicial de 0,6mg/dia, que é escalonada para a dose de manutenção recomendada em 3,0mg. A dose de titulação deve ser escalada em incrementos de 0,6mg com ao menos 1 semana de intervalo para aumentar a tolerabilidade gastrointestinal.

Conforme previamente mencionado, o tratamento deve ser descontinuado após 12 semanas na dose de 3,0mg se os pacientes não apresentarem uma perda de peso de ao menos 5% do seu peso original. A cirurgia bariátrica é incluída no modelo como um evento que pode ocorrer em ambos os braços, independente de efeito de tratamento.

3.7. Parâmetros clínicos e variáveis

3.7.1. Parâmetros relacionados às características basais da coorte.

As características da população modelada foram obtidas através da análise post-hoc do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* com as características da população-alvo da análise. Os valores utilizados no modelo estão apresentados na Tabela 29.

Tabela 29. Características basais dos pacientes da coorte (n=802)

Característica	Input no modelo
Idade (anos)	48,2 ± 11,2
IMC (kg/m ²)	41,7 ± 5,3
Altura (cm)	1,66 ± 0,1
PAS (mmHg)	127,2 ± 13,6
Colesterol total (mg/dL)	200,6 ± 37,4
Colesterol HDL (mg/dL)	48,8 ± 50,2
Triglicerídeos (mg/dL)	158,8 ± 75,9
Nível de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL	45,9%
Tabagistas	15,0%
Sexo feminino	75,8%
Uso de hipolipemiantes	17,0%
Uso de anti-hipertensivos	45,1%
Pacientes com pré-diabetes	100%

Nota: Dados apresentados como média ± desvio padrão ou n (%). HDL, lipoproteína de alta densidade; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica.

3.7.2. Parâmetros relacionados à eficácia e segurança do tratamento

A eficácia do tratamento foi propagada no modelo através de seis parâmetros:

- 1) Resposta ao tratamento** – denota a proporção de pacientes tratados com liraglutida 3,0mg que atingem perda de peso ≥ 5% após 12 semanas de tratamento na dose de manutenção e continuam em liraglutida 3,0mg por 2 anos (caso base). Um parâmetro de regra de parada foi aplicado no modelo denotando a proporção de não-respondentes. A regra de parada não é aplicada ao braço de dieta e exercício, assumindo um contínuo gerenciamento de peso através de exercício e dieta ao longo do período de tratamento. Todos os parâmetros de eficácia aplicados após a regra de parada foram selecionados de uma análise do efeito de liraglutida 3,0 mg em respondedores e a partir dos dados para o

conjunto completo de análise (*full analysis set*) do braço placebo do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* para não respondedores e para os pacientes no braço dieta e exercício (Tabela 30);

- 2) **Reversão temporária de pré-diabetes** – Denota a proporção de pacientes que temporariamente reverterem para um estado de tolerância à glicose normal até que o peso seja ganho novamente. É aplicado uma vez no modelo, no início do ciclo 2; sendo obtido do status glicêmico dos pacientes na semana 56 do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* e foi calculado como um menos a proporção de pacientes com pré-diabetes na semana 56 dividido pela população total em risco. A proporção revertendo para tolerância normal à glicose permanece nesse estado até que o peso retorne ao valor basal, assim, além do período de tratamento e de declínio do efeito de tratamento. Incidência de DM2 tanto no estado de tolerância normal à glicose como de pré-diabetes foi baseado no modelo de predição de risco ao invés dos dados do *SCALE*;
- 3) **Percentual de perda de peso** – representa a redução percentual no peso em comparação com o peso no baseline conforme avaliado no *SCALE Obesity and Prediabetes* nas semanas 28, 56, 104 e 160 com liraglutida 3,0mg e dieta e exercício, sendo aplicados no início do ciclo do modelo correspondente a cada momento de avaliação da eficácia do tratamento no estudo *SCALE*. A eficácia observada na semana 160 foi aplicada apenas em análises em o tratamento com liraglutida fosse mantido além de 2 anos (não utilizado no caso base), no início do ciclo 6 (início do terceiro ano do modelo);
- 4) **Mudança na PAS** – representa a variação absoluta na PAS (em mmHg) em comparação com valor basal observado no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* com liraglutida 3,0mg e dieta e exercício nas semanas 28, 56, 104 e 160, sendo aplicada ao modelo conforme descrito para o percentual de perda de peso;
- 5) **Mudança no colesterol total** – representa a variação absoluta no colesterol total (em mg/dL) em comparação com valor basal observado no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* com liraglutida 3,0mg e dieta e exercício nas semanas 28, 56, 104 e 160, sendo aplicada ao modelo conforme descrito para o percentual de perda de peso;
- 6) **Mudança no colesterol HDL** – representa a variação absoluta no colesterol HDL (em mg/dL) em comparação com valor basal observado no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* com liraglutida 3,0mg e dieta e exercício nas semanas 28, 56, 104 e 160, sendo aplicada ao modelo conforme descrito para o percentual de perda de peso;

Conforme descrito anteriormente, HbA1c não foi considerado um parâmetro de eficácia, sendo um parâmetro relevante (determinando probabilidades de transição) apenas para a porção da coorte que desenvolve DM2 ao longo do tempo e foi mantido a um nível constante de 7,5% ao longo da análise (no caso base). Análises de cenário incluíram a variação de HbA1c com o início de DM2 para 6,5% ou 8,0%.

Os níveis dos parâmetros fisiológicos nos ciclos determinam as probabilidades de transição para os estados de saúde modelados e a incidência dos eventos modelados a cada ciclo, incluindo eventos fatais.

Na Tabela 30 estão apresentados os parâmetros de eficácia aplicados no caso base do modelo, utilizando LOCF para dados faltantes. Dieta e exercício foi considerado como estratégia padrão em todos os pacientes pós interrupção de liraglutida 3,0 mg. Uma análise de cenário adicional, assumindo uma duração fixa de tratamento para dieta e exercício, ao estabelecer descontinuação para nenhum tratamento também foi conduzida.

Tabela 30. Parâmetros de eficácia do tratamento aplicados na análise de caso base para avaliação econômica obtidos no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*

Parâmetro	Liraglutida 3,0mg + dieta e exercício *	N	Dieta e exercício**	N
Probabilidade de não atingir $\geq 5\%$ de perda de peso em comparação com o valor basal na semana 16 (12 semanas em 3,0mg)	155 (33,05%)	528	178 (76,39%) †	269
Probabilidade de reversão de pré-diabetes	260 (82,80%)	314	111/271 (40,96%)	271
Perda de peso (redução %) a partir do baseline				
Início do ciclo 2	-9,96% $\pm$ 4,04%	312	-2,44% $\pm$ 4,72%	269
Início do ciclo 4	-10,91% $\pm$ 5,81%	312	-2,47% $\pm$ 6,06%	269
Início do ciclo 5 (início do ano 2)	-9,46% $\pm$ 6,68%	312	-2,07% $\pm$ 6,55%	269
Início do ciclo 6 (início do ano 3) ‡	-8,02% $\pm$ 7,27%	312	-1,64% $\pm$ 6,79%	269
Mudança na PAS (mmHg) a partir do baseline				
Início do ciclo 2	-6,22 $\pm$ 10,94	314	-1,67 $\pm$ 11,05	271
Início do ciclo 4	-7,58 $\pm$ 10,26	314	-1,72 $\pm$ 10,87	271
Início do ciclo 5 (início do ano 2)	-6,21 $\pm$ 11,21	314	1,68 $\pm$ 11,11	271
Início do ciclo 6 (início do ano 3) ‡	-4,08 $\pm$ 11,01	314	-1,05 $\pm$ 11,68	271
Mudança no colesterol total (mg/dL) a partir do baseline				
Início do ciclo 2	-6,75 $\pm$ 25,55	300	-3,93 $\pm$ 25,39	217
Início do ciclo 4	-3,79 $\pm$ 25,81	304	-6,20 $\pm$ 25,97	220
Início do ciclo 5 (início do ano 2)	-6,42 $\pm$ 28,10	304	-7,09 $\pm$ 29,16	220
Início do ciclo 6 (início do ano 3) ‡	-4,47 $\pm$ 27,21	304	-4,33 $\pm$ 27,74	220
Mudança no colesterol HDL (mg/dL) a partir do baseline				
Início do ciclo 2	0,91 $\pm$ 6,46	295	0,20 $\pm$ 6,75	214
Início do ciclo 4	2,83 $\pm$ 7,24	300	0,84 $\pm$ 7,46	218
Início do ciclo 5 (início do ano 2)	3,58 $\pm$ 7,83	300	1,52 $\pm$ 7,87	218
Início do ciclo 6 (início do ano 3) ‡	4,43 $\pm$ 9,07	300	2,20 $\pm$ 8,88	218

Nota: Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou n (%). * Análise para respondedores do grupo Liraglutida 3,0mg (n=314) com imputação pelo método LOCF. ** Liraglutida 3,0mg não respondedores: assumido como igual ao braço dieta e exercício, considerando análise para todo o subgrupo elegível (respondedores e não-respondedores). † Não respondedores em todos os braços assumem valores para dieta e exercício após descontinuar. Para o grupo dieta e exercício equivale a não-interrupção do tratamento. ‡ Não aplicado à análise de caso base.

As taxas de não-respondedores no modelo foram calculadas como o número de sujeitos que não atingiram perda ponderal $\geq 5\%$ na semana 15 do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* dividido pelo número total de pacientes com status de resposta conhecido (número de respondedores + número de não-respondedores), considerando que para alguns sujeitos o status de resposta era desconhecido na semana 16 (11,5% no grupo liraglutida 3,0mg e 13,7% no placebo). Isso efetivamente assumiu que os sujeitos com resposta desconhecida teriam a mesma taxa de resposta que os com resposta conhecida.

Efeitos adversos do tratamento não foram considerados na análise. Como reportado por Pi-Sunyer *et al.* (2015), eventos adversos comuns com liraglutida 3,0mg no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* incluíram eventos gastrointestinais e hipoglicemia, os quais foram de natureza leve e passageira⁷³, assim, não haveria expectativa de impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, não sendo considerados na análise de caso base, embora tenham sido considerados em análise de cenário.

Conforme descrito previamente, em qualquer um dos braços de comparação os pacientes poderiam ser submetidos à cirurgia bariátrica, considerando um IMC mínimo de 35kg/m² e idade até 65 anos. O efeito da cirurgia bariátrica na mudança de peso foi obtida no estudo de Miras *et al.* (2018)¹⁴⁵, enquanto o efeito sobre a PAS, colesterol total e HDL e HbA1c foi obtido do estudo de Demssie *et al.* (2012)¹⁴⁶ e recalibrado para considerar as características basais da população modelada. Os parâmetros aplicados estão sumarizados na Tabela 31.

Tabela 31. Parâmetros de eficácia para cirurgia bariátrica e taxa de fatalidade.

Parâmetro	Valor	Fonte
Mudança de peso em 1 ano (%)	-28,27%	Miras <i>et al.</i> (2018) ¹⁴⁵
Mudança na PAS em 1 ano (mmHg)	- 9,04	Demssie <i>et al.</i> (2012) ¹⁴⁶
Mudança no colesterol total em 1 ano (mg/dL)	- 30,36	Demssie <i>et al.</i> (2012) ¹⁴⁶
Mudança no colesterol HDL em 1 ano (mg/dL)	6,10	Demssie <i>et al.</i> (2012) ¹⁴⁶
Mudança em HbA1c em 1 ano (%)	- 2,15%	Demssie <i>et al.</i> (2012) ¹⁴⁶
Taxa de fatalidade na cirurgia bariátrica	0,0007	Alam <i>et al.</i> (2017) ¹⁴⁷

Nota: HbA1c, hemoglobina glicada; HDL, lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica.

A distribuição dos pacientes de acordo com tipo de cirurgia bariátrica, bem como o custo médio de uma bariátrica foi ponderada pelo número de autorizações de internação hospitalar (AIH) com registro dos procedimentos bariátricos em 2019 pelo SUS (

Tabela 32)¹⁴⁸.

Tabela 32. Cirurgias bariátricas por tipo de técnica

Tipo de cirurgia	Código SIGTAP	Número de AIH (%)	Custo médio da internação (R\$)
------------------	---------------	-------------------	---------------------------------

Bypass gástrico		11.505 (91,68%)	6.411,38
	0407010122 - Gastrectomia c/ ou s/ desvio duodenal	22 (0,18%)	6.392,15
	0407010173 - Gastroplastia c/ derivação intestinal	11.478 (91,49%)	6.411,43
Banda gástrica por via laparoscópica	0407010386 - Cirurgia bariátrica por videolaparoscopia	806 (6,42%)	6.260,72
Sleeve gástrico	0407010360 - Gastrectomia vertical em manga (sleeve)	235 (1,87%)	5.994,96
Total		12.546	6.393,91

Nota: O procedimento 0407010181 - Gastroplastia vertical com banda (22 AIH) não foi considerado na ponderação, uma vez que o modelo reservava espaço apenas para procedimento de banda por via laparoscópica. AIH, Autorização de Internação Hospitalar; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

Como a cirurgia bariátrica foi incluída no modelo como um evento, apresenta um custo e desutilidade aplicados apenas uma vez no modelo. O custo é aplicado proporcionalmente ao tipo de cirurgia em cada ciclo e inclui manejo pré-operatório, procedimento, seguimento pós-operatório e complicações relacionadas à cirurgia¹⁴⁹.

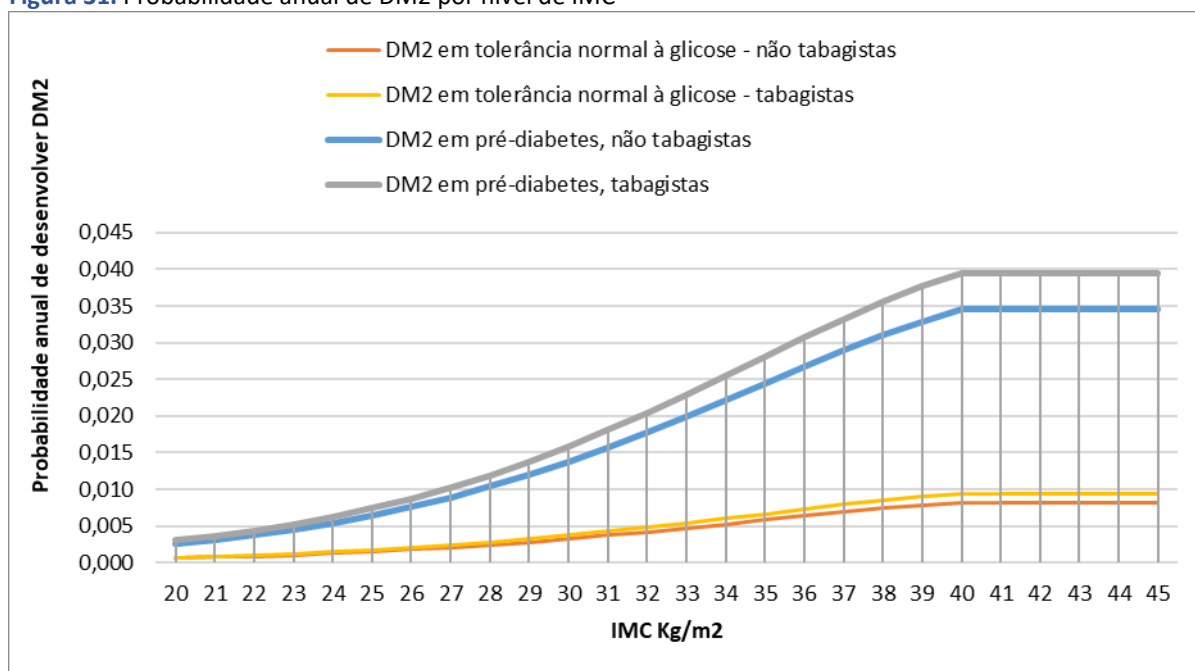
3.7.3. Extrapolação dos parâmetros de eficácia para desfechos clínicos

Uma revisão sistemática foi conduzida em 2017 para validar a conexão entre obesidade e complicações modeladas, com atualização realizada próximo à submissão ao NICE para identificar fontes para informar as probabilidades de transição no modelo¹³⁸.

3.7.3.1. Início de DM2

Para conectar os parâmetros de eficácia com o desenvolvimento de DM2 e então prever a ocorrência de DM2 na ACE, uma equação de predição de risco, o modelo QDiabetes-2018 C¹⁵⁰, foi utilizado. Diversos modelos de risco estavam disponíveis na literatura¹³⁸, incluindo um desenvolvido especificamente para indivíduos obesos, por Ara *et al.* (2012)¹⁴³. O modelo QDiabetes foi preferido por permitir predição de risco em 10 anos e incluir IMC e HbA1c como variáveis preditivas. O parâmetro HbA1c foi usado para modelar o maior risco de DM2 em pacientes pré-diabéticos, colocando o valor em 6% nesses pacientes e em 5,4% em pacientes que retornassem para uma tolerância normal à glicose. A Figura 31 ilustra a associação entre IMC e o aumento da incidência de DM2 nesses dois grupos de pacientes, considerando o tabagismo como preditor de DM2.

Figura 31. Probabilidade anual de DM2 por nível de IMC



Nota: DM2, diabetes tipo 2; IMC, índice de massa corporal.

Algumas premissas foram aplicadas ao modelo quanto ao desenvolvimento de DM2, que estão detalhadas a seguir:

- DM2 ocorre quando pacientes pré-diabéticos ou com tolerância normal à glicose desenvolvem DM2 assim como quando pacientes pré-diabéticos apresentam um evento cardiovascular (AVC, incluindo acidente isquêmico transitório [AIT], IAM ou angina). Essa premissa foi realizada para limitar o número de possíveis combinações de estados transicionais (conforme descrito na seção 3.5).
- DM2 está associada com mortalidade adicional, custo anual de tratamento medicamentoso e um custo anual do estado de saúde, incluído custos de tratamento de complicações microvasculares, bem como um decremento em utilidade. Para pré-diabéticos, o modelo aloca o custo de monitoramento por paciente por ano, mas nenhum decremento em utilidade.
- Nenhuma complicação microvascular, sabidamente associadas à DM2 (isto é, doença renal crônica, complicações de pé diabético) foram explicitamente computadas no modelo, uma vez que aumentaria excessivamente o número de estados de saúde. Entretanto, os custos e decremento em qualidade de vida relacionados a estas complicações foram incorporadas ao custo do estado de saúde e desutilidade associada a DM2, respectivamente. Assim, ao evitar DM2, uma intervenção para obesidade consequentemente afetaria custos e impacto em qualidade de vida relacionados a complicações microvasculares.
- Uma limitação importante do modelo de risco QDiabetes é que ele é insensível a mudanças no IMC além de 40kg/m², isto é, o mesmo risco de DM2 é aplicado para qualquer nível de IMC acima de 40kg/m². Conservadoramente, nenhuma tentativa foi

realizada para alterar este limite e/ou extrapolar o aumento de risco de DM2 além do nível observado no modelo QDiabetes.

3.7.3.2. Apneia do sono

A proporção de pacientes apresentando apneia do sono depende do nível de IMC a cada ciclo, obtida do estudo *Sleep Heart Health*³², que incluiu 5.615 pacientes entre 40 e 98 anos. Esse estudo identificou que a prevalência de apneia do sono, definida de acordo com um Índice Apneia-Hipopneia (IAH) ≥ 15 (moderada a severa) é de 13% em níveis de IMC entre 24,4 e 28,0 kg/m² (independente do sexo). Através de regressão logística, foi estimado um OR de 1,6 (IC95% 1,45 – 1,76) para o cada incremento de 1 DP no IMC. A Tabela 33 apresenta a prevalência de apneia do sono de acordo com o nível de IMC aplicada no modelo.

Tabela 33. Prevalência de apneia do sono por nível de IMC

IMC (kg/m ²)	Prevalência de apneia do sono
24	0,00%
25	11,40%
26	12,50%
27	13,80%
28	15,20%
29	16,70%
30	18,30%
31	20,20%
32	22,20%
33	24,40%
34	26,80%
35	29,50%
36	32,50%
37	35,70%
38	39,30%
39	43,20%
40	47,50%
41	52,30%
42	57,50%
43	63,30%
44	69,60%
45	76,50%
46	84,20%
47	92,60%

Nota: IMC, índice de massa corporal.

Ao longo do horizonte temporal, a apneia do sono pode ocorrer concomitantemente com qualquer complicação, incluindo pré-diabetes no início do seguimento. Assumiu-se que a apneia do sono não influenciaria a progressão para e a partir de outros estados de saúde ou a ocorrência de eventos. Foi atribuído um decremento em utilidade (aplicado em cada ciclo) e um custo de tratamento (considerando a necessidade de ventilação mecânica não-invasiva diariamente). A apneia do sono não influencia mortalidade no modelo.

3.7.3.3. Eventos cardiovasculares

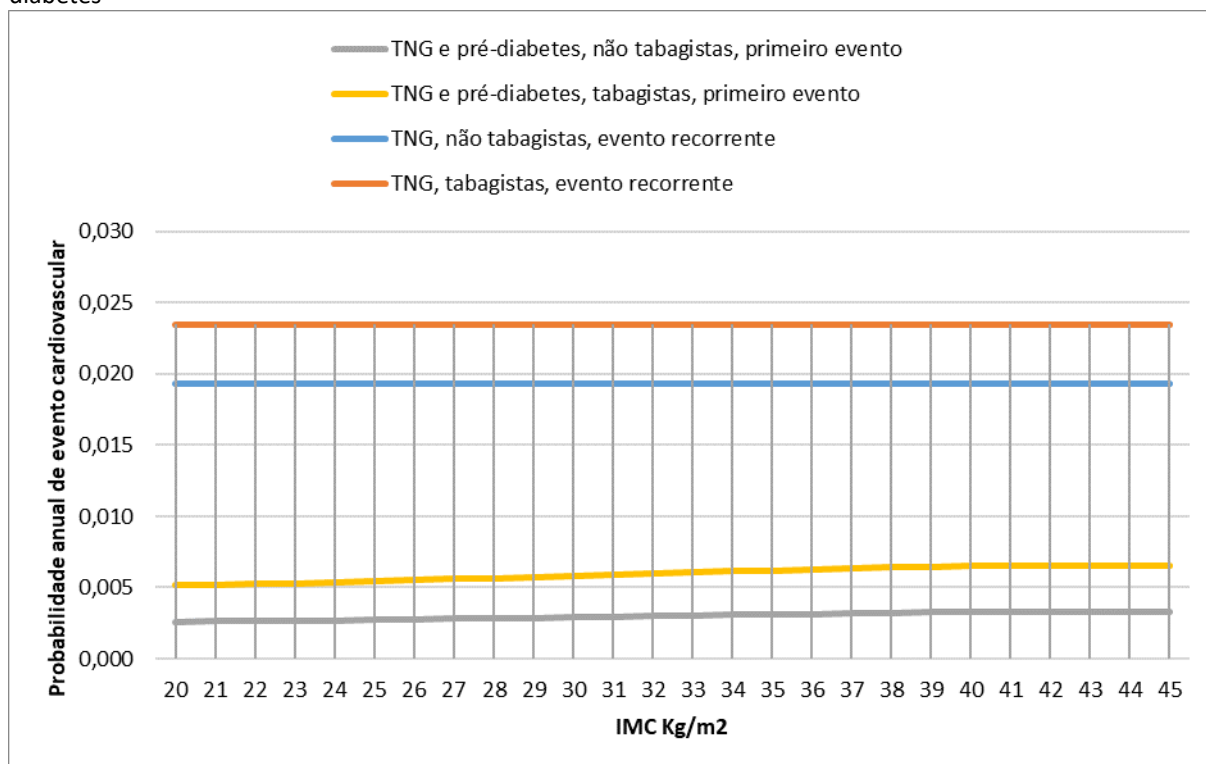
Os eventos cardiovasculares considerados no modelo incluem: IAM, angina e AVC, incluindo AIT. Diferentes modelos de predição de risco foram usados para estimar a transição e probabilidades

para o primeiro e segundo evento cardiovascular e para pacientes com tolerância normal à glicose, pré-diabetes e DM2. Os modelos foram identificados através da revisão sistemática¹³⁸ e selecionados conforme sua aplicabilidade e relevância assim como pela presença de IMC e outras variáveis sob efeito de tratamento como preditores de risco dos eventos.

A equação de risco QRisk3 foi usada para predição do risco do primeiro evento cardiovascular nos estados pré-diabetes e tolerância normal à glicose¹⁴⁰. O desfecho de interesse na equação foi um desfecho composto de risco de doença cardiovascular, incluindo DAC, AVC isquêmico ou AIT. O desfecho composto predito pela equação precisou ser calibrado para contabilizar separadamente os eventos individuais no modelo. As distribuições por tipo de evento usadas na presente análise estão apresentadas na Tabela 34. Assim como o modelo de predição de risco de DM2, o QRisk3 é sensível apenas à variação de IMC até 40 kg/m², não sendo aplicada nenhuma forma de extrapolação além desse valor no modelo.

O modelo de risco de recorrência de doença coronariana de Framingham¹⁵¹ foi usado para prever eventos recorrentes nos estados com tolerância normal à glicose. O desfecho do modelo de predição foi o risco em 2 anos de evento cardiovascular subsequente (incluindo principalmente hospitalizações por IAM, insuficiência coronária, angina e morte por DAC súbita ou não súbita). Os eventos não incluíram AVC; então, o algoritmo de Framingham foi ajustado para prever o total de eventos cardiovasculares totais, incluindo AVC, baseado nas proporções de cada tipo de evento conforme apresentado na Tabela 34, definindo a distribuição dos eventos subsequentes no modelo. Na Figura 32 estão apresentadas as probabilidades anuais de eventos cardiovasculares para o primeiro evento e eventos subsequentes.

Figura 32. Probabilidade anual de evento cardiovascular para pacientes com tolerância normal à glicose ou pré-diabetes



Nota: IMC, índice de massa corporal; TNG, tolerância normal à glicose.

Tabela 34. Inputs clínicos para calibração dos desfechos cardiovasculares compostos

Parâmetro	Valor aplicado
Proporção de IAM entre os eventos cardiovasculares	33,12% *
Proporção de angina entre os eventos cardiovasculares	40,22% **
Proporção de AVC entre os eventos cardiovasculares	26,66% †
Proporção de AIT entre AVC	21,85% ‡

Nota: * Calculado como proporção de IAM e morte cardiovascular súbita e não-súbita (excluindo insuficiência coronária) no estudo de D'Agostino et al. (2000)¹⁵¹ para homens e mulheres e multiplicado pela proporção de DAC do total de DAC + AVC do estudo de D'Agostino et al. (2008)¹⁴¹. ** Calculado como a proporção de angina inicial do total de DAC (excluindo insuficiência coronária) no estudo de D'Agostino et al. (2000)¹⁵¹ para homens e mulheres e multiplicado pela proporção de DAC do total de DAC + AVC do estudo de D'Agostino et al. (2008)¹⁴¹. † Calculado como a proporção de AVC do total de DCV e AVC no estudo de D'Agostino et al. (2008)¹⁴¹. ‡ Calculado como a proporção de AIT no total de AVCs do estudo de Wolf et al. (1991)¹⁵² em homens e mulheres. AIT, acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; DAC, doença arterial coronariana; DCV, doença cardiovascular; IAM, infarto agudo do miocárdio.

Nenhum dos modelos mencionados anteriormente quantifica o risco de desfechos cardiovasculares em pacientes com pré-diabetes especificamente. Consequentemente, o risco do primeiro evento cardiovascular em pacientes pré-diabéticos foi considerado idêntico ao de pacientes com tolerância normal à glicose; assim como assumiu-se que o risco de um novo evento cardiovascular em pacientes pré-diabéticos seria idêntico ao risco de eventos recorrentes em DM2.

O modelo de risco UKPDS82 (modelo de desfecho 2)¹⁵³ foi usado para prever o risco do primeiro e subsequente evento cardiovascular em DM2, o qual apresentou pequena variação em função do IMC, representando probabilidade anual de primeiro evento cardiovascular em torno de

1,6% em tabagistas e 1,2% em não tabagistas e de 6,4% e 5,9% em tabagistas e não tabagistas para eventos recorrentes. Modelos de risco individuais estavam disponíveis para cada desfecho: primeira isquemia cardíaca, considerada como angina, primeiro IAM e primeiro AVC, IAM recorrente e AVC recorrente. Não havia modelo para prever angina recorrente. Assim, o risco estimado para eventos recorrentes (IAM e AVC) foram ajustados com base nas proporções de IAM e AVC do total de DCV conforme Tabela 34.

3.7.3.4. Artroplastia de joelho

Artroplastia de joelho foi considerado um evento no modelo, para simplificar a estrutura. Consequentemente, a desutilidade associada foi multiplicada por três, para contabilizar o tempo passado em estado debilitante prévio à cirurgia, uma premissa que foi validada por especialistas em obesidade. Um custo único também foi aplicado, representando o custo do procedimento. O custo de gerenciar a osteoartrite antes da cirurgia foi considerado negligenciável e não foi considerado no modelo. Cada artroplastia de joelho também esteve associada com risco de óbito¹⁵⁴.

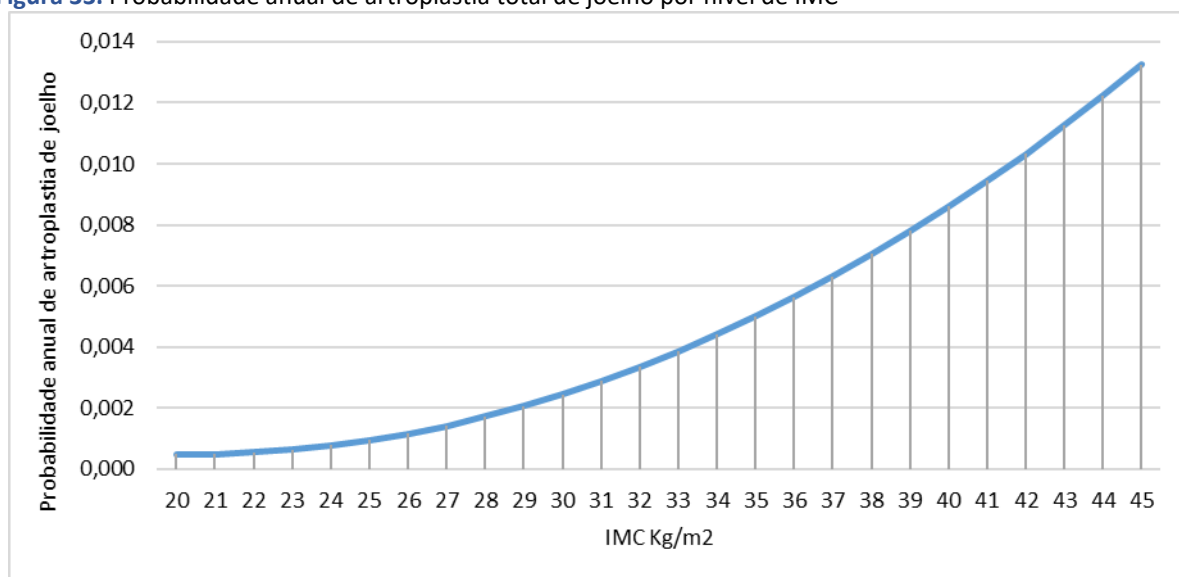
A incidência anual de artroplastia de joelho no grupo referência com IMC 20-22,5 kg/m² para idades <65 anos e ≥65 anos foi obtida no estudo de Wendelboe *et al.* (2013), que reportou valores de 0,053% e 0,12%, respectivamente¹⁵⁵. O estudo foi escolhido pois provia dados granulares da associação entre IMC e incidência de artroplastias de joelho para cada aumento de 2,5 unidades de IMC, com observação de níveis entre 17,5 e 42,49 kg/m². Para derivar uma função contínua para relação entre IMC e incidência de artroplastia e para extrapolar a associação além do valor máximo observado de IMC no estudo, uma tendência polinomial de segunda ordem foi ajustada aos dados para calcular as probabilidades. Linhas de tendência separadas para homens e mulheres com idade < 65 e ≥65 anos foram ajustadas (Tabela 35). A Figura 33 ilustra a taxa de incidência aplicada considerando a uma idade média da coorte de 48 anos e percentual de homens e mulheres conforme características basais da amostra.

Tabela 35. Funções de risco para artroplastia total de joelho dependente de IMC

Grupo de pacientes	Função de risco para artroplastia de joelho
Homens, idade <65 anos	$0,00002 * [IMC]^2 - 0,00095 * IMC + 0,01149$
Homens, idade ≥ 65 anos	$0,00005 * [IMC]^2 - 0,00213 * IMC + 0,02582$
Mulheres, idade <65 anos	$0,00002 * [IMC]^2 - 0,00082 * IMC + 0,00847$
Mulheres, idade ≥ 65 anos	$0,00005 * [IMC]^2 - 0,00185 * IMC + 0,01902$

Nota: IMC, índice de massa corporal.

Figura 33. Probabilidade anual de artroplastia total de joelho por nível de IMC



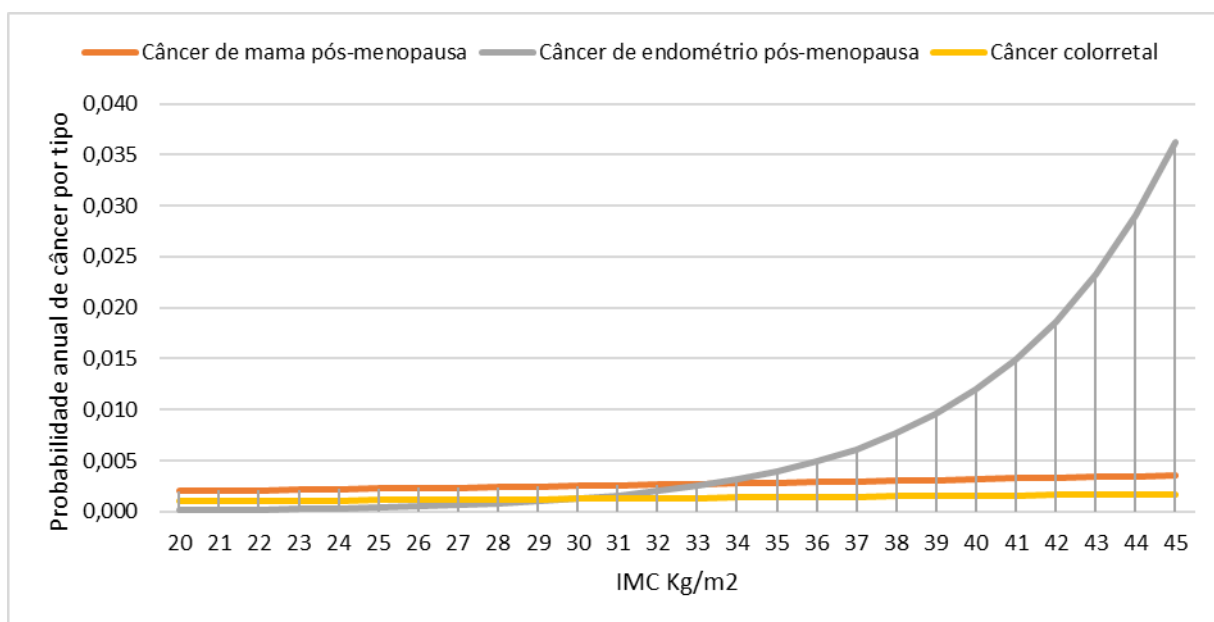
Nota: IMC, índice de massa corporal.

3.7.3.5. Câncer (aplicado em análise de cenário)

Múltiplos estudos e revisões sistemáticas foram identificados reportando uma medida de associação entre obesidade e câncer de cólon, endométrio e mama pós menopausa¹³⁸. Uma revisão sistemática e metanálise foi escolhida como fonte para associação entre obesidade e câncer de mama e endométrio pós menopausa¹⁵⁶. Os autores identificaram um RR de 1,12 (IC95% 1,08 – 1,16) para cada aumento de 5 kg/m² no IMC para câncer de mama pós-menopausa e um RR 3,05 (IC95% 2,31 – 4,01) para níveis de IMC maiores que 28 kg/m² para câncer de endométrio¹⁵⁶. A taxa de incidência de câncer colorretal foi obtida a partir do *US National Institute of Health (NIH-AARP) Diet and Health Study*¹⁵⁷ enquanto o risco adicional com o aumento do IMC foi obtido em uma metanálise que demonstrou um aumento no risco de câncer colorretal de 4% para cada 5kg de aumento no peso em comparação com o grupo de referência¹⁵⁸. Os valores basais de IMC e RR/HR descritos nesses estudos foram usados para derivar funções contínuas para ocorrência de câncer por nível de IMC. A Figura 34 ilustra a probabilidade anual estimada para cada tipo de câncer por nível de IMC em uma idade média de 48 anos (ponderada pela proporção de homens e mulheres na coorte modelada).

As probabilidades estimadas determinaram a incidência de cada tipo de câncer. Um risco de morte específico por tipo de câncer foi aplicado no ano de início do câncer. Após esse primeiro ano, a proporção da coorte foi movida para estados de saúde incluindo câncer de forma genérica, como forma de simplificação do modelo. Um custo anual e decremento de qualidade de vida foram aplicados, englobando possíveis custos com recorrências e declínio em qualidade de vida associada com recorrências bem como mortalidade adicional.

Figura 34. Probabilidade anual de câncer por tipo em função do incremento de IMC (usado em análise de cenário)



Nota: IMC, índice de massa corporal.

3.7.3.6. Mortalidade

A morte no modelo pode ocorrer a qualquer momento, por quaisquer causas ou ser atribuível a eventos e estados de saúde. A mortalidade geral da população brasileira por sexo e idade até 100 anos de idade foi obtida das tábuas de mortalidade IBGE 2020 extrapoladas para idades acima de 80 anos para homens e mulheres¹⁵⁹. Da mortalidade global foi descontada a proporção de óbitos referentes a complicações já consideradas no modelo, para evitar dupla contagem. Para isso, dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) de 2019 (mesmo ano dos dados originários para a tábua de mortalidade de 2020) foram utilizados para estimar a proporção de eventos referentes a cada complicação incluída no modelo¹⁶⁰. As proporções estimadas para homens e mulheres estão apresentadas na

Tabela 36 e Tabela 37, a seguir.

Tabela 36. Estatística de mortalidade por causa base – Homens

Idade	A00-R99, U00-Y89	C18	C50	C54-C55	E10-E14	I20-I25	I60-I69	M15-M19
15-19	100%	0,06%	0,00%	0,00%	0,22%	0,57%	0,61%	0,00%
20-29	100%	0,11%	0,00%	0,00%	0,53%	1,15%	0,76%	0,00%
30-39	100%	0,34%	0,01%	0,00%	1,32%	3,54%	1,92%	0,01%
40-49	100%	0,69%	0,03%	0,00%	2,76%	8,05%	4,26%	0,00%
50-59	100%	1,04%	0,04%	0,00%	4,40%	12,02%	6,02%	0,01%
60-69	100%	1,19%	0,05%	0,00%	5,54%	12,94%	7,73%	0,02%
70-79	100%	1,10%	0,04%	0,00%	5,76%	11,39%	9,59%	0,01%
80+	100%	0,70%	0,02%	0,00%	4,31%	8,65%	9,35%	0,02%

Nota: CID A00-R99, U00-Y89: Todas as causas, todas as idades; C18: Neoplasia maligna do cólon; C50: Neoplasia maligna de mama; C54-C55: Neoplasia maligna do corpo do útero e outras partes não-especificadas; E10-E14: Diabetes mellitus; I20-I25: Doenças cardíacas isquêmicas; I60-I69 Doenças cerebrovasculares; M15-M19: Artroplastias.

Tabela 37. Estatística de mortalidade por causa base – Mulheres

Idade	A00-R99, U00-Y89	C18	C50	C54-C55	E10-E14	I20-I25	I60-I69	M15-M19
15-19	100%	0,06%	0,06%	0,06%	1,72%	1,01%	1,60%	0,00%
20-29	100%	0,41%	1,08%	0,36%	2,24%	1,73%	2,69%	0,00%
30-39	100%	1,01%	6,45%	0,84%	2,69%	3,21%	4,48%	0,00%
40-49	100%	1,40%	8,44%	1,07%	3,96%	6,38%	7,18%	0,01%
50-59	100%	1,70%	7,23%	1,11%	5,79%	8,75%	7,39%	0,00%
60-69	100%	1,59%	4,24%	1,19%	7,61%	10,16%	7,96%	0,02%
70-79	100%	1,23%	2,35%	0,71%	7,76%	9,71%	9,53%	0,03%
80+	100%	0,77%	1,20%	0,27%	5,57%	7,74%	9,26%	0,04%

Nota: CID A00-R99, U00-Y89: Todas as causas, todas as idades; C18: Neoplasia maligna do cólon; C50: Neoplasia maligna de mama; C54-C55: Neoplasia maligna do corpo do útero e outras partes não-especificadas; E10-E14: Diabetes mellitus; I20-I25: Doenças cardíacas isquêmicas; I60-I69 Doenças cerebrovasculares; M15-M19: Artroplastias.

Há uma probabilidade de óbito associada a cada evento do modelo, incluindo mortalidade no primeiro ano para eventos cardiovasculares (IAM, angina, AVC), obtida em estudos nacionais, mortalidade para procedimentos (artroplastia de joelho e cirurgia bariátrica). Após a ocorrência de eventos cardiovasculares, os pacientes trocam de estado de saúde, onde os estados pós SCA e pós AVC apresentam risco aumentado de óbito, calculado pela aplicação de um RR de óbito sobre a mortalidade geral por idade e sexo. Se após um evento cardiovascular a coorte também desenvolvesse DM2, o RR de morte para os eventos foi multiplicado pela mortalidade global mais a fração da mortalidade global atribuível a DM2, estimada com os dados do SIM. A probabilidade de morte atribuível a eventos e RR aplicados nos estados pós-eventos estão resumidos na Tabela 38.

Tabela 38. Probabilidade de óbito de eventos e estados de saúde

Parâmetro	Aplicado no ano de ocorrência	Fonte	Aplicado em anos posteriores*	Fonte
Cirurgia bariátrica	0,15%	SIH (2019) ¹⁴⁸ **	-	-
IAM	12,9%	Santos <i>et al.</i> (2015) ¹⁶¹	RR 1,30	Johansson <i>et al.</i> (2017) ¹⁶²
Angina	5,4%	Santos <i>et al.</i> (2015) ¹⁶¹	RR 1,30	Johansson <i>et al.</i> (2017) ¹⁶²
AVC†	25,9%	Minelli <i>et al.</i> (2020) ¹⁶³	RR 2,0	Brammas <i>et al.</i> (2013) ¹⁶⁴
Artroplastia de joelho	0,15%	SIH (2019) ¹⁴⁸ †	-	-

Nota: *RR aplicado sobre mortalidade global por idade e sexo da população. **Taxa de mortalidade hospitalar para os procedimentos de cirurgia bariátrica em 2019 (19 óbitos em 12.546 procedimentos). † Taxa de mortalidade hospitalar para os procedimentos de cirurgia bariátrica em 2019 (13 óbitos em 8.586 procedimentos).

Na análise de cenário considerando câncer, as probabilidades de óbito no ano de diagnóstico aplicadas foram específicas por tipo de câncer e obtidas em análises de dados nacionais. Nos anos subsequentes, uma probabilidade genérica de óbito por câncer foi aplicada (uma premissa simplificadora e englobando o risco de recorrência fatal do câncer). Esta probabilidade substitui a probabilidade global de óbito por idade e sexo e é adicionada à probabilidade anual de morte em estados com concomitância de DM2 e pós SCA ou pós AVC (Tabela 39).

Tabela 39. Probabilidade de óbito de estados com câncer considerados em análise de cenário

Parâmetro	Aplicado no ano de início da doença	Fonte	Aplicado em anos posteriores	Fonte
Câncer de cólon	13,5%	Allemani <i>et al.</i> (2018) ¹⁶⁵ *	7,75%	Calculado †
Câncer de mama pós-menopausa	5,54%	Allemani <i>et al.</i> (2018) ¹⁶⁵ *	7,75%	
Câncer de endométrio pós menopausa	5,12%	Candido <i>et al.</i> (2021) ¹⁶⁶ **	7,75%	

Nota: * Probabilidade de óbito em 1 ano convertida a partir da sobrevida estimada em 5 anos para o Brasil (48,3% para câncer de cólon e 72,5% para câncer de mama). ** Probabilidade de óbito em 1 ano convertida a partir da sobrevida estimada em 5 anos para mulheres atendidas em hospital do Brasil (76,9%). † Probabilidade anual convertida a partir da média da sobrevida em 5 anos dos tipos de câncer incluídos no modelo, seguindo abordagem conduzida na submissão ao NICE.

3.7.4. Valores de utilidade aplicados no modelo

A QVRS foi avaliada em alguns participantes incluídos no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* através do questionário específico para obesidade IWQoL-Lite, assim como pelo SF-36. Conforme reportado por Kolotkin *et al.* (2018), o tratamento com liraglutida 3,0mg em comparação com dieta e exercício esteve associado com melhora na QVRS em 3 anos. Embora tenham apresentado o

mapeamento de SF-36 para EQ-5D, o estudo não incorporou a regra de parada e os resultados não poderiam ser usados para o horizonte temporal total do modelo⁹⁷. Por essa razão, não foram aplicados dados de utilidade específicos do *SCALE* no modelo, sendo utilizados dados da literatura internacional.

Os dados de utilidade aplicados no modelo foram os mesmos submetidos ao NICE, os quais foram identificados através de revisão sistemática da literatura.

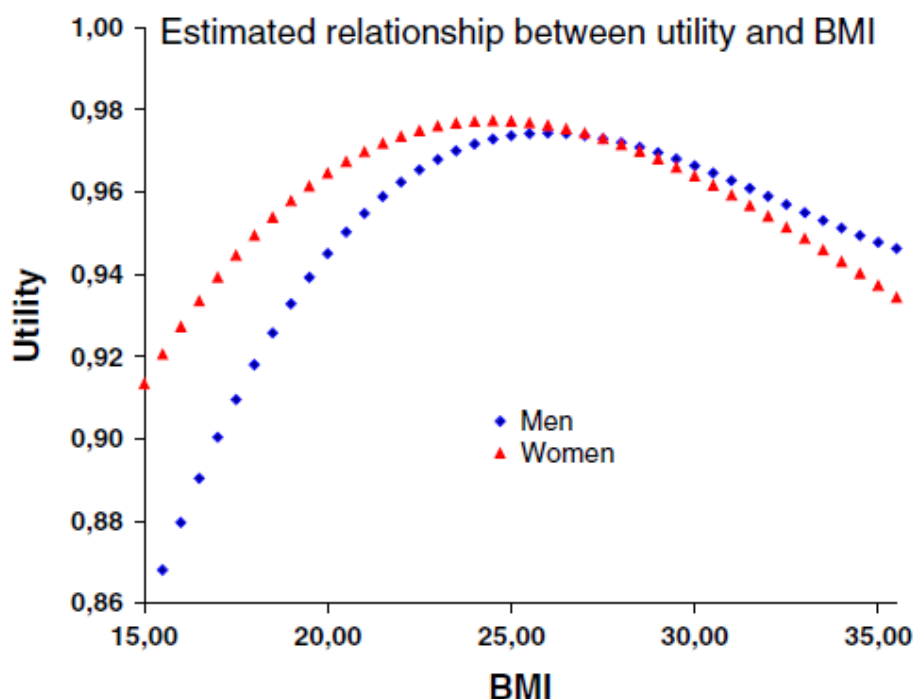
3.7.4.1. Utilidade basal por IMC e idade

Os valores de utilidade basais no modelo foram derivados de uma análise de um estudo de base populacional do Reino Unido¹⁶⁷ e foram dependentes da idade e nível de IMC do modelo. Os valores de utilidade basais foram ajustados para decrementos relacionados a complicações da obesidade modeladas (isto é, DM2, IAM, AVC). Decrementos de utilidade relacionados a eventos e a estados de saúde foram aplicados à utilidade basal dependente de IMC e idade.

A utilidade basal foi estimada usando um processo de duas etapas: (1) estimação de valores de utilidade dependentes de IMC; (2) aplicação de coeficientes específicos por idade. A descrição detalhada dessa estimação está apresentada no APÊNDICE B.

Resumidamente, Søltoft *et al.* (2009) analisou as avaliações de EQ-5D de 14.416 indivíduos do Reino Unido, com idade ≥ 18 anos no *2003 Health Survey for England* em relação ao IMC utilizando regressão linear múltipla¹⁶⁷. A Figura 35 ilustra a relação entre IMC e escores de EQ-5D após controle por fatores de confusão descrita no estudo.

Figura 35. Relação estimada entre utilidade e IMC



Nota: Linha pontilhada azul representa curva de utilidade em função do IMC para homens. Linha pontilhada vermelha representa curva de utilidade em função do IMC para mulheres. BMI, *body mass index* (IMC, índice de massa corporal); *Utility*, utilidade.

Os valores de utilidade dependentes de IMC foram reestimados a partir dos dados de Søltoft *et al.* (2009) e foram ajustados por idade utilizando os coeficientes específicos por idade reportados na mesma publicação¹⁶⁷ (Tabela 40).

Tabela 40. Coeficientes para ajuste de utilidade basal dependente de IMC em função da idade¹⁶⁷

Idade	Homens	Mulheres
18-24	0,0287	0,0055
25-34	0	0
35-44	-0,0028	-0,0213
45-54	-0,0081	-0,0336
55-64	-0,0430	-0,0425
65-74	-0,0223	-0,0619
≥ 75	-0,0565	-0,0754

Nota: IMC, índice de massa corporal.

3.7.4.2. Utilidade dos estados de saúde

Aos eventos agudos foram aplicados decrementos de utilidade em curto prazo (Tabela 41) e aos estados de saúde pós-eventos foi aplicado um decremento em longo prazo (

Tabela 42). Os decrementos foram derivados da literatura e são subtraídos da utilidade basal dependente de idade, sexo e IMC. Os decrementos agudos foram aplicados apenas no ciclo em que ocorrem, enquanto os decrementos em longo prazo foram aplicados a todos os ciclos subsequentes conforme estado de saúde dos indivíduos do modelo. Para considerar o impacto de desordens musculoesqueléticas graves, o modelo inclui uma desutilidade aplicada no ano que a artroplastia de joelho ocorre. A desutilidade é aplicada uma vez, ao evento, e multiplicada por três para contabilizar por três anos convivendo com uma condição crônica e debilitante antes da cirurgia.

Tabela 41. Desutilidade para eventos agudos

Evento	Desutilidade	IC95%	Fonte	Justificativa
Cirurgia bariátrica	-0,170	NI	Campbell <i>et al.</i> (2010) ¹⁶⁸ e Ascef <i>et al.</i> (2017) ¹⁶⁹	Média de decremento inicial relacionado a cirurgia em banda e Roux-em-Y laparoscópica, ajustado pela utilidade basal da população brasileira atendida na atenção primária do SUS
Artroplastia de joelho	-0,194	NI	Søltoft <i>et al.</i> (2009) ¹⁶⁷	Baseado na associação entre problemas musculoesqueléticos e QVRS. Decrementos por sexo ponderados pela proporção de homens e mulheres no modelo.
SCA	-0,063	-0,088 a -0,037	Sullivan <i>et al.</i> (2011) ¹⁷⁰	Baseada no código para IAM
AVC	-0,117	-0,141 a -0,093	Sullivan <i>et al.</i> (2011) ¹⁷⁰	Baseada no código para doença cerebrovascular aguda mal definida.
AIT	-0,033	-0,077 a 0,011	Sullivan <i>et al.</i> (2011) ¹⁷⁰	Baseada no código para AIT
Apneia obstrutiva do sono	-0,038	NI	Søltoft <i>et al.</i> (2009) ¹⁶⁷	Baseado na associação entre obesidade e problemas respiratórios (assumidos como relativos à apneia obstrutiva do sono).

Nota: AIT, Acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; IAM, infarto agudo do miocárdio; NI, não informado; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; SCA, síndrome coronariana aguda.

Tabela 42. Desutilidade para consequências em longo prazo (aplicadas aos estados de saúde)

Evento	Desutilidade	IC95%	Fonte	Justificativa
DM2	-0,037	NI	Søltøft <i>et al.</i> (2009) ¹⁶⁷	Baseado na associação entre DM2 e QVRS
Pós-SCA	-0,037	-0,087 a 0,014	Sullivan <i>et al.</i> (2011) ¹⁷⁰	Baseada no código para IAM prévio
Pós-AVC	-0,035	-0,087 a 0,014	Sullivan <i>et al.</i> (2011) ¹⁷⁰	Baseada no código para oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais
Câncer	-0,078	NI	Søltøft <i>et al.</i> (2009) ¹⁶⁷	Baseado na associação entre câncer e QVRS

Nota: AIT, Acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; IAM, infarto agudo do miocárdio; NI, não informado; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; SCA, síndrome coronariana aguda.

Quando estados de saúde combinam duas ou mais complicações, o decremento em utilidade associado com cada complicação é somado e o total é subtraído da utilidade basal. Isso é uma limitação do modelo, uma vez que o efeito de múltiplas comorbidades na QVRS de um paciente é menor que a soma dos decrementos associados com cada comorbidade; entretanto, Gough *et al.* (2009)¹⁷¹ concluiu que os decrementos de QVRS associados com DM2 e obesidade não apresentam interação significativa e poderiam ser assumidos como aditivos. Ainda, decrementos de QVRS para cada potencial combinação de complicações da obesidade não foram identificados na literatura. Portanto, a abordagem aplicada foi considerada como a solução mais apropriada para considerar o impacto de complicações de obesidade em uma forma transparente sem subestimar seus respectivos impactos.

3.7.5. Custos

O modelo considera custos para o tratamento da obesidade, custos com outros medicamentos (medicamentos para HAS e DM2), custos em longo prazo das complicações de saúde do modelo (custos para estados de saúde) e custos com eventos agudos, na perspectiva do SUS. Custos obtidos em estudos publicados foram atualizados pela inflação para valores até abril de 2022, considerando o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA)¹⁷².

O custo do tratamento com liraglutida foi baseado no protocolo de titulação inicial até atingir dose de manutenção com 3,0mg. No modelo foi aplicado o custo de aquisição de liraglutida (6mg/ml), considerando o Preço de Fábrica (PF) com 18% de ICMS para a apresentação contendo 3 ampolas e 3 aplicadores (54mg por pacote)¹⁷³, aplicando-se um desconto de 62% ofertado pela fabricante. Não foi atribuído custo de tratamento específico para o grupo dieta e exercício, considerando que quaisquer custos associados estariam presentes em ambos os braços de comparação e seriam aproximadamente iguais ao longo do tempo.

As tabelas a seguir resumem os custos aplicados ao modelo e fontes utilizadas.

Tabela 43. Custo anual com tratamentos para obesidade e DM2

Parâmetro	Custo (R\$)	Descrição e referência
Liraglutida 3,0mg		
- Primeiro trimestre	1.131,60	Custo na fase de titulação (211,59) + 2 meses em dose de manutenção (3,0mg/dia)
- Trimestre em manutenção	1.380,03	Custo na dose de manutenção (3,0mg/dia)
Custo por apresentação**	272,04	PF 18%ICMS (715,89) ¹⁷³ com 62% de desconto
Valor por mg	5,04	Calculado (R\$ 272,04 / 54mg)
Custo de monitoramento da obesidade	539,43	Procedimentos e frequência recomendada pelo PCDT do Sobrepeso e Obesidade em adultos ¹⁷⁴ (APÊNDICE C) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 ¹⁷⁵
Tratamento com anti-hipertensivos	NA	Custo de tratamento com anti-hipertensivos incluído no custo anual de tratamento para estados com complicações cardiovasculares.
Tratamento de DM2 – Média de tratamento com insulina e fármacos orais	330,99	Consumo de fármacos para o tratamento de DM2 em 2012 no estudo de Emmerick <i>et al.</i> (2020) ¹⁷⁶

Nota: Cálculos de custo consideram ano com 365,25 dias, distribuídos em 4 trimestres. *Custos obtidos na literatura para anos anteriores corrigidos pela inflação para jun/2022 (IPCA). ** Saxenda (Novo Nordisk), apresentação: 6 MG/ML SOL INJ CT X 3 CAR VD TRANS X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS¹⁷³. DM2, Diabetes mellitus tipo 2.

Tabela 44. Custo com eventos agudos

Parâmetro	Custo (R\$)	Descrição e referência
IAM não fatal	4.010,30	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9 com indicação de não-óbito na internação.
IAM fatal	3.987,12	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9 com indicação de óbito na internação.
Angina instável não fatal	4.385,98	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por evento relacionado ao código CID-10 I20.0 com indicação de não-óbito na internação.
Angina instável fatal	9.965,73	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por evento relacionado ao código CID-10 I20.0 com indicação de óbito na internação.
AVC não fatal	1.342,76	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 I610, I611, I612, I613, I614, I615, I616, I618, I619, I630, I631, I632, I633, I634, I635, I636, I638, I639, I64 com indicação de não-óbito na internação.
AVC fatal	2.556,94	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 I610, I611, I612, I613, I614, I615, I616, I618, I619, I630,

		I631, I632, I633, I634, I635, I636, I638, I639, I64 com indicação de óbito na internação.
AIT	913,48	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 G450, G451, G452, G453, G454, G458, G459.
Cirurgia bariátrica não fatal	7.782,24	Soma do manejo pré-operatório, cirurgia, seguimento pós-operatório e tratamento de complicações (ponderado pela incidência dessas complicações, de 5,95% ¹⁷⁷)
Pré-operatório	343,17	Procedimentos e frequência recomendada: Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia ¹⁷⁸ . (APÊNDICE C) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 ¹⁷⁵
Cirurgia	6.393,91	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por eventos relacionados aos procedimentos 04.07.01.012-2 - GASTRECTOMIA C/ OU S/ DESVIO DUODENAL, 04.07.01.017-3 - GASTROPLASTIA C/ DERIVACAO INTESTINAL; 04.07.01.038-6 - CIRURGIA BARIÁTRICA POR VIDEOLAPAROSCOPIA; 04.07.01.036-0 - GASTRECTOMIA VERTICAL EM MANGA (SLEEVE), ponderados pelo tipo de procedimento (Tabela 32).
Pós-operatório	965,94	Procedimentos e frequência recomendada: Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia ¹⁷⁸ . (APÊNDICE C) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 ¹⁷⁵
Complicações (fístulas)	1.331,55	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por eventos relacionados aos procedimentos 03.03.07.013-7 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA CLÍNICA PÓS-CIRURGIA BARIÁTRICA (455 internações) e 04.07.01.037-8 - TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CIRURGICA POS- CIRURGIA BARIÁTRICA (163 internações)
Cirurgia bariátrica fatal	7.782,24	Assumido como igual ao evento não fatal
Artroplastia de joelho não fatal	4.396,26	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : custos hospitalares por eventos relacionados ao procedimento 0408050063 ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO JOELHO (8.586 internações)
Artroplastia de joelho fatal	4.396,26	Assumido como igual ao evento não fatal

Nota: Códigos CID selecionados para identificação de custos de eventos cardiovasculares de acordo com a descrição de Rosa et al. (2018)¹⁷⁹. *Custos obtidos na literatura para anos anteriores corrigidos pela inflação para jun/2022 (IPCA). AIT, acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; IAM, infarto agudo do miocárdio; SIA, Sistema de Informação Ambulatorial; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; SIH, Sistema de Informações Hospitalares.

Tabela 45. Custos anuais em estados de saúde

Parâmetro	Custos (R\$)	Descrição e referência
Complicações microvasculares DM2	109,44	Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019): custo de tratamento ambulatorial por paciente relacionado aos códigos CID-10 primários R80, N17, N18, N19, H25, H28, H33, H34, H350, H352, H36, H42, H54, G90, G56, G57, G590, G63, G52, L97, S88, S98, R02, E748.
Pré-diabetes	9,71	Exames e frequência recomendada: PCDT do Diabetes Melito Tipo 2 ¹⁸⁰ . (APÊNDICE C) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 ¹⁷⁵
Pós-DM2 monitoramento	54,3	Procedimentos relacionados ao monitoramento de pacientes em tratamento para DM2. Exames e frequência recomendada: PCDT do Diabetes Melito Tipo 2 ¹⁸⁰ . (APÊNDICE C) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 ¹⁷⁵
IAM, 1º ano (excluindo custo de evento agudo)	607,83	Custo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo em 2012 (R\$ 224,88), reportado por Emmerick <i>et al.</i> (2020) ¹⁷⁶ , corrigido pela inflação somado a custo ambulatorial. Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) ¹⁸¹ : custos ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado aos códigos CID-10 I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9. Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período (R\$ 195,69).
Angina instável, 1º ano (excluindo custo do evento agudo)	968,33	Custo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo em 2012 (R\$ 224,88), reportado por Emmerick <i>et al.</i> (2020) ¹⁷⁶ , corrigido pela inflação (R\$ 412,14) somado a custo ambulatorial. Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) ¹⁸¹ : custos ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado ao código CID-10 I20.0. Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período (R\$ 556,19).
Pós-SCA	807,55	Custo médio ponderado pela proporção entre IAM (44,6%) e angina (55,4%) no modelo.
AVC, 1º ano (excluindo custo do evento agudo)	538,17	Custo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo em 2012 (R\$ 224,88), reportado por Emmerick <i>et al.</i> (2020) ¹⁷⁶ , corrigido pela inflação (R\$ 412,14) somado a custo ambulatorial. Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) ¹⁸¹ : custos ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado aos códigos CID-10 I610, I611, I612, I613, I614, I615, I616, I618, I619, I630, I631, I632, I633, I634, I635, I636, I638, I639, I64. Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de

		pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período (R\$ 126,03).
AIT, 1º ano (excluindo custo do evento agudo)	522,70	Custo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo em 2012 (R\$ 224,88), reportado por Emmerick <i>et al.</i> (2020)¹⁷⁶, corrigido pela inflação (R\$ 412,14) somado a custo ambulatorial. Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019)¹⁸¹: custos ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado aos códigos CID-10 G450, G451, G452, G453, G454, G458, G459. Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período (R\$ 110,56).
Pós-AVC (AVC e AIT, anos subsequentes ao evento)	534,80	Custo médio ponderado pela proporção entre AIT (21,8%) e AVC (78,2%) no modelo.
Apneia Obstrutiva do Sono	104,05	Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019)¹⁸¹: custo ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado ao código CID-10 G47.3. Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período.
Câncer de cólon no 1º ano	21.342,38	Custo médio por paciente (2014) reportado por Lana, A. P. (2018) ¹⁸²
Câncer de mama no 1º ano	7.830,89	Custo médio por paciente (2014) reportado por Lana, A. P. (2018) ¹⁸²
Câncer de endométrio no 1º ano	3.622,36	Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2020)¹⁸¹: Custo médio com quimioterapia e radioterapia em 1 ano referente ao CID-10 C54.1. Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período.
Custo com tratamento de câncer nos anos subsequentes	242,69	Assumido como 2,22% do custo médio de tratamento no primeiro ano para o câncer de cólon, mama e endométrio. Proporção de custo de seguimento em relação ao custo total indicado por Trueman <i>et al.</i> (2007)¹⁸³

Nota: Códigos CID selecionados para identificação de custos de eventos cardiovasculares e complicações microvasculares por DM2 de acordo com a descrição de Rosa et al. (2018)¹⁷⁹. *Custos obtidos na literatura para anos anteriores corrigidos pela inflação para jun/2022 (IPCA). AIT, acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; CID, Classificação Internacional de Doenças; DM2, diabetes mellitus tipo 2; IAM, infarto agudo do miocárdio; SCA, síndrome coronariana aguda; SIA, Sistema de Informação Ambulatorial; SIH, Sistema de Informações Hospitalares.

Tabela 46. Custo eventos adversos (incluído em análise de cenário)

Parâmetro	Custo (R\$)	Descrição e referência
Hipoglicemia não grave	0	Custo não incorporado, considerado como um evento geralmente assintomático, ou um que pode ser gerenciado pelo paciente.
Hipoglicemia grave	318,94	Custo total de hipoglicemia grave: calculado como a média ponderada entre custos ambulatoriais e hospitalares, considerando que 64,3% dos eventos de hipoglicemia grave são tratados em hospital e 35,7% são tratados em ambiente hospitalar. Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) ¹⁸¹ : R\$ 16,77 (média de custo para pacientes considerando todos os procedimentos realizados para eventos relacionados aos códigos CID-10 E16.0, E16.1 e E16.2). Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : R\$ 486,71 (Custo total hospitalar por evento relacionado aos códigos CID E16.0, E16.1 e E16.2 no ano de 2019 - 287 internações para E16.0, 85,9%; 35 para E16.1, 10,5% e 12 para E16.2, 3,6%)
Eventos gastrointestinais graves	290,97	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) ¹⁴⁸ : calculado como a média entre (náusea/vômito, CID-10 R11), dor lombar (CID-10 M545, M548, M549) e diarreia (CID-10 A09) ponderada pela frequência de eventos no braço liraglutida (59% náusea/vômito, 22% dor lombar e 19% diarreia).

Nota: CID, Classificação Internacional de Doenças. SIA, Sistema de Informação Ambulatorial; SIH, Sistema de Informações Hospitalares.

3.8. Análise de sensibilidade

O modelo permite a condução de análise de sensibilidade univariada e análise de sensibilidade probabilística. Os parâmetros do modelo foram variados dentro do IC95% ou aplicando uma taxa de variação padrão de 20%. Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações com a variação simultânea dos principais parâmetros do modelo (128 parâmetros). Foram aplicadas a distribuição gamma para custos e dados contínuos de características basais dos pacientes e outros parâmetros como idade para menopausa, IMC mínimo e idade máxima para bariátrica. Distribuição normal foi aplicada para efeitos do tratamento (perda de peso, PAS, colesterol total e HDL), beta para probabilidades e desutilidades e Dirichlet para proporção de eventos cardiovasculares que são IAM, Angina ou AVC.

3.9. Resultados

3.9.1. Caso-base

A Tabela 47 resume os resultados obtidos para análise de caso base. O detalhamento da composição de custos está apresentado na Tabela 48, enquanto a

Tabela 49 apresenta o detalhamento dos eventos ocorridos, considerando uma coorte de 100 pacientes e a Tabela 50 mostra a proporção dos pacientes em cada estado de saúde ao final do horizonte temporal. A efetividade incremental com liraglutida 3,0mg em comparação com dieta e exercício foi de 0,050 QALY e 0,021 AVG, a um custo incremental de R\$ 5.959, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 119.799/QALY e R\$ 288.215/AVG.

Tabela 47. Resultados caso base

Intervenção	Custo total	AVG	QALY	RCEI/AVG	RCEI/QALY
Liraglutida	R\$ 23.371	16,036	13,753	-	-
Dieta e exercício	R\$ 17.412	16,016	13,704	-	-
Incremental	R\$ 5.959	0,021	0,050	288.215	119.799

Nota: AVG, anos de vida ganhos; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

Tabela 48. Detalhamento dos custos do modelo no caso base

Tipo de custo	Liraglutida 3,0mg	Dieta e exercício	Incremental
Tratamento da obesidade	6.256	0	6.256
Monitoramento da obesidade	9.259	9.252	8
Tratamento farmacológico da DM2	1.477	1.606	-129
Custo com eventos*	3.173	3.209	-36
Complicações da obesidade**	2.308	2.396	-88
Custo total	23.371	17.412	5.959

Nota: *Custo com eventos refere-se aos custos agudos associados a eventos clínicos e procedimentos no modelo. ** Custos com complicações da obesidade referente aos custos dos estados de saúde pós complicações no modelo.

Tabela 49. Total de eventos em uma coorte de 10.000 pacientes em um horizonte temporal de 40 anos.

Eventos	Liraglutida 3,0mg	Dieta e exercício	Incremental
Eventos cardiovasculares, total*	9.914	10.112	-198
AVC, total	2.097	2.139	-42
AIT, total	434	443	-9
IAM, total	3.334	3.401	-67
Angina, total	4.048	4.129	-81
Eventos cardiovasculares fatais	1.162	1.185	-23
Cirurgia bariátrica, total	3.077	3.074	2
Cirurgia bariátrica, não fatal	3.072	3.069	2
Cirurgia bariátrica, fatal	5	5	0
Artroplastia de joelho	4.372	4.394	-22
Cirurgia bariátrica, não fatal	4.365	4.388	-22
Cirurgia bariátrica, fatal	7	7	0

Nota: *Incluindo eventos fatais e não fatais, primários e secundários.

Tabela 50. Proporção de pacientes no estado de saúde ao final do horizonte temporal de 40 anos

Eventos	Liraglutida 3,0mg	Dieta e exercício	Incremental
Vivos, na coorte	41,88%	41,69%	0,19%
Nenhuma complicação	0%	0%	0,00%
Pré-diabetes apenas	7,38%	7,05%	0,33%
Cardiovascular apenas	0,64%	0,38%	0,26%
DM2 apenas	13,97%	14,18%	-0,21%
DM2 e cardiovascular	19,89%	20,09%	-0,20%
Apneia obstrutiva do sono*	17,48%	17,40%	0,08%
Mortos	58,12%	58,31%	-0,19%

Nota: *Pode ocorrer com outras complicações ou nenhuma complicação.

3.9.2. Análise de cenários

Na Tabela 51 estão resumidos os resultados para as análises de cenário. A RCEI apresentou variação até 20% na maioria dos cenários, exceto trocar o tratamento realizado pós descontinuação do tratamento para nenhum tratamento (apenas em não respondedores ou em ambos os respondedores e não-respondedores), que apresentou um impacto maior na estimativa do ICER.

Tabela 51. Análises de cenário

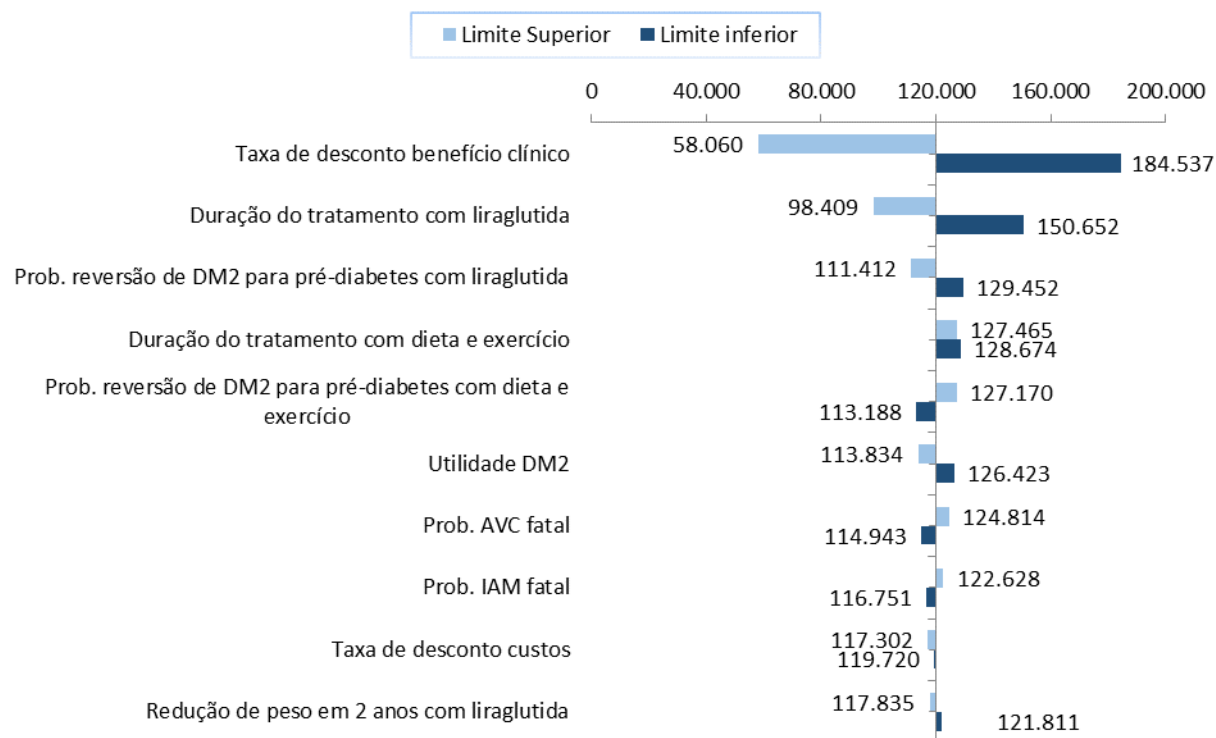
Cenário	Custo incremental	AVG incremental	QALY incremental	RCEI R\$/AVG	RCEI R\$/QALY
Caso base	R\$ 5.959	0,021	0,050	288.215	119.799
(A) Incluindo câncer como complicação da obesidade	R\$ 5.956	0,021	0,050	282.019	118.123
(B) Considerando eventos adversos da liraglutida	R\$ 5.969	0,021	0,049	288.702	120.932
(C) Variação de HbA1c com o início de DM2 para 6,5%	R\$ 5.963	0,020	0,049	302.080	122.352
(D) Método de imputação BOCF	R\$ 5.931	0,023	0,051	260.456	115.443
(E) Método de imputação ME-MI	R\$ 5.962	0,020	0,048	292.113	123.407
(F) Variação de HbA1c com o início de DM2 para 8,0%	R\$ 5.957	0,021	0,050	281.481	118.510
(G) Considerando descontinuação do tratamento antes do tempo indicado de tratamento (2 anos)	R\$ 7.269	0,020	0,051	359.008	141.812
(H) Não-respondedores descontinuem para nenhum tratamento/ Respondedores descontinuem para dieta e exercício	R\$ 9.304	0,043	0,177	214.310	52.703
(I) Não respondedores e respondedores descontinuem para nenhum tratamento	R\$ 5.802	0,039	0,163	148.184	35.648
(J) Horizonte temporal 30 anos	R\$ 5.967	0,016	0,046	364.508	131.051
(K) Horizonte temporal 20 anos	R\$ 6.002	0,009	0,037	640.130	160.861
(L) Considerando toda a população do estudo	R\$ 5.956	0,019	0,042	316.126	141.839

Nota: Baseline information carried forward – Imputação do valor basal; DM2, diabetes mellitus tipo 2; ME-MI, imputações múltiplas pela abordagem de McEvoy.

3.9.3. Análise de sensibilidade univariada

Os principais parâmetros que impactaram as estimativas de ICER por QALY no modelo foram variação na taxa de desconto para benefício clínico (0 a 10%), duração de tratamento com liraglutida (1-3 anos) e probabilidade de reversão de DM2 para pré-diabetes em 1 ano (78,63%-86,98%). Os resultados para análise de sensibilidade univariada estão resumidos na Figura 36.

Figura 36. Gráfico de tornado para análise de sensibilidade univariada

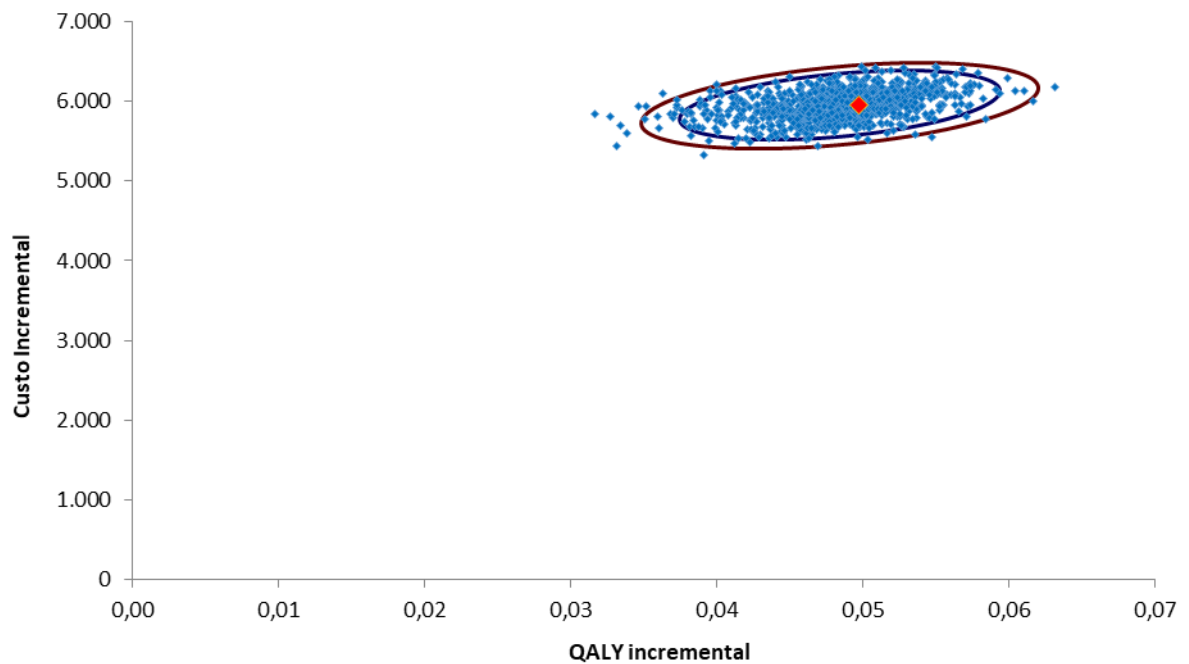


Nota: AVC, acidente vascular cerebral; DM2, diabetes mellitus tipo 2; IAM, infarto agudo do miocárdio; Prob., probabilidade.

3.9.4. Análise de sensibilidade probabilística

A Figura 37 apresenta o gráfico de dispersão para as 1.000 simulações da análise de sensibilidade probabilística. Todas as simulações se encontram no quadrante de custo-efetividade incremental (maior custo com maior benefício clínico). As simulações resultaram em custo incremental médio de R\$ 5.953 ± 178 com QALY incremental médio de 0,0484 ± 0,0045 resultando em ICER médio de R\$123.904 ± 11.321 /QALY com 95% das simulações entre 106.898 e 153.231/QALY e 99% entre 103.696 e 161.516/QALY.

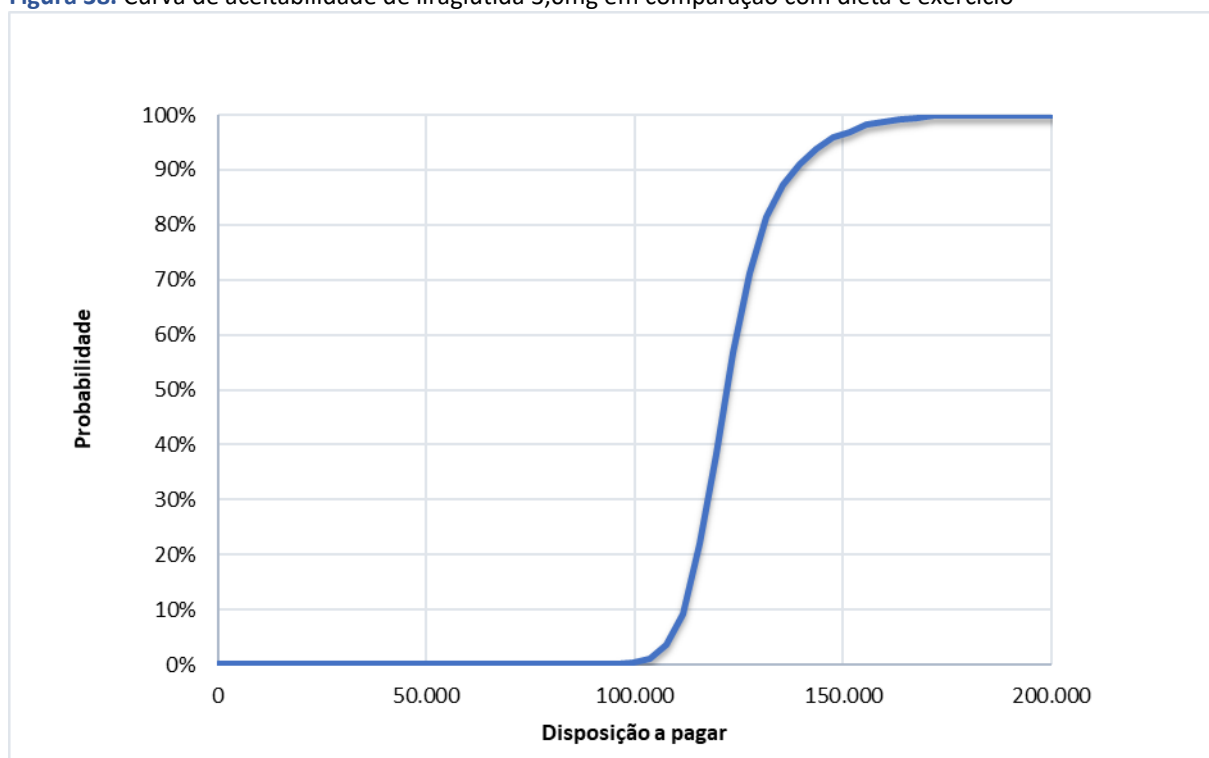
Figura 37. Gráfico de dispersão para análise de sensibilidade probabilística



Nota: Ponto em vermelho indica resultado para o caso base (Custo incremental de R\$ 5.959 e QALY incremental de 0,050). Elipse azul indica intervalo contendo 95% das simulações e elipse vermelha indica o intervalo contendo 99% das simulações.

A um limiar de disposição a pagar de aproximadamente R\$ 124 mil, há mais de 50% de probabilidade de que liraglutida 3,0mg seja preferível à dieta e exercício, atingindo mais de 90% em um limiar de aproximadamente R\$ 139 mil, conforme ilustrado pela curva de aceitabilidade na Figura 38.

Figura 38. Curva de aceitabilidade de liraglutida 3,0mg em comparação com dieta e exercício



3.10. Conclusão

Nessa ACE, cuja fonte de evidência para efetividade de liraglutida 3,0mg em comparação com dieta e exercício físico foi uma análise de subgrupo para população-alvo do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*, foi estimado um benefício clínico incremental de 0,050 QALY e 0,021 AVG, a um custo incremental de R\$ 5.959, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 119.799/QALY e R\$ 288.215/AVG. Múltiplas análises de cenário e análise de sensibilidade determinística e probabilística foram conduzidas, demonstrando em todos os cenários um benefício clínico adicional acompanhado de custo incremental, inclusive ao se considerar os dados de eficácia da população total do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*.

4. Análise de impacto orçamentário

4.1. Objetivo

O objetivo da análise descrita a seguir é estimar o impacto orçamentário em 5 anos da incorporação de liraglutida 3,0mg para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$, com pré-diabetes e risco de DCV na perspectiva do SUS.

4.2. Metodologia

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi construída em Microsoft Excel®, seguindo orientações das Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário¹⁸⁴.

4.2.1. Distribuição de mercado

Para estimativa de distribuição de mercado da liraglutida 3,0mg, foram assumidos dois cenários alternativos. Os três cenários se iniciam com difusão baixa, e em seguida recebem um aumento anual gradual variado.

Tabela 52. Cenários de distribuição de mercado para liraglutida 3,0mg

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário base	20%	35%	50%	60%	70%
Cenário implementação lenta	20%	35%	40%	45%	50%
Cenário implementação rápida	20%	37,50%	55%	72,50%	90%

4.2.2. Estimativa da população-alvo

A estimativa da população-alvo de liraglutida 3,0mg seguiu abordagem epidemiológica, combinando dados da estimativa da população anual brasileira com 18 anos ou mais para os próximos 5 anos (2023-2027)¹⁰³ e estimativas de prevalência de pacientes com obesidade e IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$, hipertensão arterial e/ou dislipidemia. A estimativa da população-alvo foi descrita brevemente na seção 1.3.3, mas será apresentada com maior detalhe a seguir.

A PNS^{9, 100} foi escolhida como fonte para estimativa da população-alvo, considerando a disponibilidade dos microdados e script para análise estatística em linguagem R disponibilizados pela Fundação Oswaldo Cruz, para reprodução de cálculos de indicadores na população. Os dados de

avaliação antropométrica da PNS foram utilizados para estimativa da prevalência de brasileiros com IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$, e que reportaram diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e/ou dislipidemia¹⁰¹. Para isso foram utilizadas as variáveis indicadas na sintaxe para formação dos indicadores individuais, mas editada para considerar a combinação destas características em homens e mulheres. Assim, foi estimada uma prevalência combinada de IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ e hipertensão arterial sistêmica e/ou dislipidemia de 4,16% em mulheres e 1,29% em homens.

Destaca-se que, conforme descrição dos relatórios da PNS 2019, a prevalência de obesidade em brasileiros é sempre mais elevada no sexo feminino (29,5% vs. 21,8%), independente da faixa etária analisada⁹. Ainda, a prevalência de hipertensão arterial (26,4% vs. 21,1%) e colesterol alto (17,6% vs. 11,1%) autorrelatados foi também mais elevada em mulheres do que homens no Brasil¹⁰⁰.

Malta *et al.* (2019), descreveram a prevalência de diabetes determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira em análise de dados laboratoriais também coletados pela PNS, entre 2014 e 2015¹⁰². Entre os resultados listados, foi possível identificar a prevalência de pré-diabetes seguindo os mesmos critérios da ADA, também utilizados pelo estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* (HbA1c entre 5,7 e 6,4%), de 15,9% em homens e 17,8% em mulheres¹⁰².

Na Tabela 53 está resumida a estimativa para população brasileira com 18 anos ou mais por sexo para os próximos 5 anos¹⁰³ e na Tabela 54 está apresentada a população-alvo de liraglutida 3,0mg estimada com base nas prevalências descritas acima.

Tabela 53. População brasileira estimada por sexo para os anos de 2023 a 2027

População Adulta brasileira	2023	2024	2025	2026	2027
Homens	78.678.069	79.452.720	80.175.267	80.872.272	81.544.632
Mulheres	84.787.207	85.635.751	86.431.286	87.199.432	87.941.205

Tabela 54. População-alvo estimada em 5 anos

População-alvo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Homens	161.859	163.453	164.939	166.373	167.756
Mulheres	628.402	634.691	640.588	646.281	651.778
Total	790.261	798.144	805.527	812.654	819.535

Em análise de cenário, foi aplicada a proporção estimada de pacientes atendidos exclusivamente pelo SUS, calculada indiretamente a partir do número de beneficiários de planos de

saúde em março de 2022 (49.195.726 beneficiários) informados pela Agência Nacional de Saúde¹⁸⁵, dividido pela estimativa da população brasileira em 2022 projetada pelo IBGE (214.828.540 pessoas)¹⁰³, resultando em uma cobertura do Sistema Suplementar de Saúde de aproximadamente 22,9%. A estimativa da cobertura do SUS foi considerada como o complemento desta proporção (77,1%). A população-alvo estimada para este cenário está resumida na Tabela 55.

Tabela 55. População-alvo estimada em 5 anos considerando cobertura SUS

População-alvo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Homens	124.793	126.022	127.168	128.274	129.340
Mulheres	484.498	489.347	493.893	498.282	502.521
Total	609.292	615.369	621.061	626.556	631.861

Além da estimativa da população-alvo, para estimativa do custo de tratamento foi aplicada a regra de parada do tratamento prevista em bula (interrupção após 12 semanas em dose de manutenção se perda ponderal <5% em relação ao peso inicial). Foi aplicada a mesma proporção de não-respondedores da ACE, baseada na análise de subgrupo do estudo SCALE *Obesity and Prediabetes* no grupo liraglutida (33%). Para os respondedores, assumiu-se que o tratamento seria realizado até o tempo máximo de 2 anos. Assim, a cada ano da análise houve a separação de não-respondedores, respondedores no primeiro ano de tratamento e respondedores no segundo ano de tratamento, resumida na Tabela 56 para população brasileira com 18 anos ou mais e para o cenário considerando cobertura SUS.

Tabela 56. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
População total						
Não respondedores	261.174	263.779	266.219	268.574	270.848	1.330.594
Respondedores 1º ano	529.088	534.365	539.308	544.079	548.686	2.695.526
Respondedores 2º ano	0	529.088	534.365	539.308	544.079	2.146.840
População cobertura SUS						
Não respondedores	201.365	203.374	205.255	207.071	208.824	1.025.888
Respondedores 1º ano	407.927	411.996	415.806	419.485	423.037	2.078.251
Respondedores 2º ano	-	407.927	411.996	415.806	419.485	1.655.214

Sobre essa estimativa de população alvo restrita ou não pela cobertura SUS, foram aplicados os valores de distribuição de mercado apontados na Tabela 52. Dessa forma, foram construídos seis cenários para análise de AIO:

- Cenário base de implementação para população-alvo considerando cobertura SUS;
- Cenário de implementação lenta para população-alvo considerando cobertura SUS;
- Cenário de implementação rápida para população-alvo considerando cobertura SUS.

4.2.3. Custos

Para a AIO, apenas os custos de aquisição e tratamento com liraglutida foram assumidos. O custo de tratamento anual foi estimado considerando a progressão de dosagem no período de titulação e o custo no período de manutenção para respondedores e não respondedores, definidos de acordo com a regra de parada do tratamento (interrupção após 12 semanas em dose de manutenção se perda ponderal <5% em relação ao peso inicial). Assim, o custo em não respondedores foi limitado ao custo da fase de titulação mais o custo em dose de manutenção por 12 semanas enquanto o custo em respondedores foi considerado como o custo do tratamento completo com duração máxima de 2 anos, como utilizado no modelo de ACE. O cálculo de custo de tratamento está resumido na Tabela 57.

Tabela 57. Estimativa do custo de tratamento com liraglutida 3,0mg

Parâmetro	Valor	Fonte
Liraglutida - Preço por apresentação (canetas pré-preenchidas com 18mg/3ml)	R\$ 272,04	CMED (PF 18%ICMS) com desconto proposto (62%)
Canetas por pacote	3	CMED
mg por pacote	54	Calculado
Custo por mg	R\$ 5,04	Calculado
Custo total da fase de titulação	R\$ 211,59	Calculado
Dose diária na fase de titulação - semana 1 (mg)	0,6	Bula
Custo total na fase de titulação - semana 1	R\$ 21,16	Calculado
Dose diária na fase de titulação - semana 2 (mg)	1,2	Bula
Custo total na fase de titulação - semana 2	R\$ 42,32	Calculado
Dose diária na fase de titulação - semana 3 (mg)	1,8	Bula
Custo total na fase de titulação - semana 3	R\$ 63,48	Calculado
Dose diária na fase de titulação - semana 4 (mg)	2,4	Bula
Custo total na fase de titulação - semana 4	R\$ 84,63	Calculado
Dose diária de manutenção (mg)	3,0	Bula
Meses de manutenção no primeiro trimestre	2	Calculado
Custo total no primeiro trimestre	R\$ 1.131,60	Calculado
Custo total trimestre em manutenção	R\$ 1.380,03	Calculado
Custo total no primeiro ano (respondedores*)	R\$ 5.271,68	Calculado

Custo total segundo ano (respondedores*)	R\$ 5.520,11	Calculado
Probabilidade de não resposta com 12 semanas em dose de manutenção*	33,0%	<i>SCALE Obesity and Prediabetes</i> (subgrupo)
Custo total não respondedores	R\$ 1.481,10	Calculado

Nota: *Resposta definida como perda ponderal $\geq 5\%$ do peso basal.

Não foram assumidos custos específicos para dieta e exercício ou custos de acompanhamento da obesidade. Assim o impacto orçamentário foi calculado como a multiplicação direta do custo de tratamento pela população-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano.

4.3. Resultados

4.3.1. Cenário base

A população-alvo em tratamento estimada para a distribuição de mercado de liraglutida do cenário base, está resumida na Tabela 58.

Tabela 58. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano (cenário base)

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Distribuição liraglutida	20%	35%	50%	60%	70%	-
Não respondedores	40.273	71.181	102.627	124.242	146.177	484.500
Respondedores 1º ano	81.585	144.198	207.903	251.691	296.126	981.504
Respondedores 2º ano	0	81.585	144.198	207.903	251.691	685.378
Total de Pacientes tratados	121.858	296.964	454.728	583.836	693.994	2.151.382

No cenário base, o impacto orçamentário em 5 anos da incorporação de liraglutida 3,0mg foi estimado em R\$ 9.675.133.051 considerando a população coberta pelo SUS (Tabela 59).

Tabela 59. Impacto orçamentário para liraglutida 3,0mg em 5 anos (cenário base)

População	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (R\$)
Não respondedores	59.648.220	105.425.591	152.001.061	184.015.100	216.502.049	717.592.021
Respondedores 1º ano	430.092.037	760.168.653	1.095.999.951	1.326.836.395	1.561.082.753	5.174.179.790
Respondedores 2º ano	0	450.359.768	795.990.971	1.147.648.041	1.389.362.461	3.783.361.240
Total	489.740.257	1.315.954.012	2.043.991.983	2.658.499.536	3.166.947.263	9.675.133.051

4.3.2. Cenário de implementação lenta

Modificando-se apenas a estimativa de distribuição de mercado de liraglutida para o cenário de implementação lenta, foi estimada nova população-alvo em tratamento (Tabela 60).

Tabela 60. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano (cenário implementação lenta)

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Distribuição liraglutida	20%	35%	40%	45%	50%	-
Não respondedores	40.273	71.181	82.102	93.182	104.412	391.150
Respondedores 1º ano	81.585	144.198	166.323	188.768	211.519	792.393
Respondedores 2º ano	0	81.585	144.198	166.323	188.768	580.875
Total						

O impacto orçamentário acumulado em 5 anos para população total foi R\$ 7.963.068.379 considerando a população coberta pelo SUS (Tabela 61).

Tabela 61. Impacto orçamentário para liraglutida 3,0mg em 5 anos (cenário implementação lenta)

População	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (R\$)
Não respondedores	59.648.220	105.425.591	121.600.849	138.011.325	154.644.321	579.330.306
Respondedores 1º ano	430.092.037	760.168.653	876.799.961	995.127.296	1.115.059.109	4.177.247.057
Respondedores 2º ano	0	450.359.768	795.990.971	918.118.432	1.042.021.846	3.206.491.017
Total	489.740.257	1.315.954.012	1.794.391.781	2.051.257.054	2.311.725.276	7.963.068.379

4.3.3. Cenário de implementação rápida

A população-alvo em tratamento considerando uma distribuição de mercado com implementação mais rápida de liraglutida está apresentada na Tabela 62, a seguir.

Tabela 62. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano (cenário implementação rápida)

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Distribuição liraglutida	20%	37,50%	55%	72,50%	90%	-
Não respondedores	40.273	76.265	112.890	150.126	187.942	567.496
Respondedores 1º ano	81.585	154.498	228.693	304.127	380.733	1.149.637
Respondedores 2º ano	0	81.585	154.498	228.693	304.127	768.904

Nesse cenário com implementação mais rápida de liraglutida, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$11.145.475.228 para população com cobertura SUS (Tabela 63).

Tabela 63. Impacto orçamentário para liraglutida 3,0mg em 5 anos (cenário implementação rápida)

População	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado
Não respondedores	59.648.220	112.955.990	167.201.168	222.351.579	278.359.778	840.516.734
Respondedores 1º ano	430.092.037	814.466.414	1.205.599.946	1.603.260.644	2.007.106.397	6.060.525.438
Respondedores 2º ano	0	450.359.768	852.847.469	1.262.412.845	1.678.812.974	4.244.433.055
Total	489.740.257	1.377.782.172	2.225.648.582	3.088.025.068	3.964.279.148	11.145.475.228

4.4. Conclusão

Na presente AIO para incorporação de liraglutida 3,0mg foi estimado um gasto incremental de aproximadamente R\$ 489 milhões no ano 1 a R\$ 3,16 bilhões no quinto ano para tratar um total de 2,1 milhões de pessoas cobertas pelo SUS com IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e risco de DCV ao longo de 5 anos no cenário base, com valor acumulado de R\$ 9,6 bilhões.

Nas análises de cenário alternativos, com a modificação apenas da distribuição de mercado de liraglutida, foi estimado uma variação no impacto orçamentário de R\$ 7,9 bilhões no cenário de implementação lenta e R\$ 11,1 bilhões no cenário de implementação rápida para população adulta considerando a cobertura SUS.

5. Recomendações de outras agências de avaliação de tecnologia em saúde

Em dezembro de 2020, o NICE recomendou a incorporação de liraglutida 3,0mg no tratamento da obesidade em combinação com dieta e exercício físico em adultos para os casos com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (ou $\geq 32,5 \text{ kg/m}^2$ para membros de etnias minoritárias que apresentam risco de consequências da obesidade em um nível menor de IMC que brancos), com pré-diabetes, alto risco de DCV com base na presença de fatores de risco como hipertensão e dislipidemia para uso no NHS (*National Health Service*) da Inglaterra¹³⁴, e estendido para o NHS do País de Gales, substituindo recomendação prévia contrária ao uso pelo AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

Em abril de 2020, liraglutida (Saxenda®) foi incluído temporariamente (até 31/03/2023) na lista de especialidades para o tratamento de pacientes com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ou com IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ e comorbidades adicionais relacionadas ao peso (pré-diabetes, DM2, HAS ou dislipidemia) na Suíça¹⁸⁷.

Em setembro de 2021, o HSE (*Health Service Executive*) *Drugs group* recomendou reembolso para liraglutida (Saxenda®) como tratamento adjunto a dieta e exercício físico em pacientes com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, pré-diabetes e alto risco de DCV na Irlanda¹⁸⁸. Na Finlândia, em julho de 2021, liraglutida (Saxenda®) foi incorporada (autorização de reembolso básico – 40%) para a mesma indicação pretendida para o Brasil, com extensão para adolescentes (12-17 anos) com as mesmas características (IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$), pré-diabetes e HAS e/ou dislipidemia como comorbidades, com peso mínimo de 60kg, autorizada em julho de 2022¹⁸⁹.

Em abril de 2022, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) também recomendou pela incorporação de liraglutida 3,0mg como tratamento adjunto a dieta e exercício físico em pacientes com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, pré-diabetes e alto risco de DCV para uso no NHS da Escócia¹⁹⁰.

Na Holanda o *Zorginstituut Nederland* recomendou pela incorporação de liraglutida (Saxenda®), com decisão em março de 2022, para o tratamento de pacientes com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ que apresentam DCV, apneia obstrutiva do sono ou osteoartrite e em pacientes com IMC > 40 . A partir de julho de 2022, a prescrição foi restrita a pacientes que não atingiram perda de peso suficiente após um ano de participação em programa de dieta e exercício físico¹⁹¹. Por sua vez, a agência canadense de ATS (CADTH – *Canada's Drug and Health Technology Agency*), em setembro de 2021, recomendou a não incorporação de liraglutida 3,0mg como terapia adicional a dieta e exercício físico para o gerenciamento de peso de pacientes adultos obesos (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) e pré-diabetes ou com sobrepeso (IMC 27-30 kg/m^2) com uma ou mais comorbidades relacionadas ao peso e pré-diabetes¹⁹².

Não foi identificada nenhuma avaliação de liraglutida 3,0mg para o tratamento de obesidade pela agência PBAC (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) da Austrália, pela agência

PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) da Nova Zelândia e pela Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P) de Portugal.

6. Considerações finais

Nesse relatório foram apresentadas as evidências clínicas e econômicas para o embasamento de pedido de incorporação de liraglutida (Saxenda®) em comparação com tratamento convencional para pacientes com obesidade e IMC maior ou igual a 35kg/m², pré-diabetes e de alto risco de DCV no SUS. Com base nas evidências do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*, complementadas por análise de subgrupo específica para população-alvo da submissão, liraglutida (Saxenda®) demonstrou benefício significativo em 1 e 3 anos na redução de peso corporal, redução de IMC, melhora no controle glicêmico e prevenção de DM2, bem como melhora em variáveis cardiometabólicas como PAS, colesterol total, LDL e aumento de HDL, e melhora na QVRS, com algumas preocupações quanto ao risco de viés para os desfechos co-primários e eventos adversos avaliado pela ROB 2.0. A qualidade da evidência foi considerada de moderada a alta para desfechos de eficácia e baixa para eventos adversos graves.

Para estimar as consequências clínicas e econômicas em longo prazo, um modelo de Markov desenvolvido internacionalmente foi adaptado para o contexto nacional. O resultado do modelo apontou benefício clínico incremental de 0,050 QALY e 0,021 AVG em um horizonte temporal de 40 anos, a um custo incremental de R\$ 5.959, resultando em uma RCEI de R\$ 119.799/QALY e R\$ 288.215/AVG. Múltiplas análises de cenário e análise de sensibilidade determinística e probabilística foram conduzidas, demonstrando em todos os cenários um benefício clínico adicional acompanhado de custo incremental, inclusive quando utilizados os dados de eficácia da população total do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*.

Quanto ao impacto orçamentário, foi estimado um custo incremental acumulado em 5 anos de R\$ 9,6 bilhões, destinados ao tratamento de para o tratamento anual de 609 mil a 1 milhão pessoas com IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e risco de DCV no cenário base.

Considerando o grande impacto direto e indireto da obesidade no SUS⁶⁰, e a ausência de uma alternativa de tratamento complementar à dieta e exercício físico disponível antes da indicação para cirurgia bariátrica, fica claro o efeito positivo que a incorporação de liraglutida (Saxenda®) pode ter no tratamento continuado da obesidade no Brasil.

Por fim, a Novo Nordisk gostaria de renovar o compromisso de realizar iniciativas que contribuam para o treinamento e capacitação dos profissionais de saúde do SUS, de forma a garantir o uso racional de suas tecnologias e previsibilidade dos recursos públicos do Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization. Obesity and overweight. 2018.
2. ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. 186 pág. - São Paulo, SP. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 03 ago 2022. 2016.
3. Melo M. Doenças desencadeadas ou agravadas pela obesidade. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica–ABESO. [Internet] Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/5521afaf13cb9-1.pdf>. Acesso em: 03 ago 2022. 2011.
4. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):9-21.
5. NCI. National Cancer Institute. About Cancer. Cancer Causes and Prevention. Risk Factors. Obesity. Obesity and Cancer [Internet]. Revisado em 5 abr 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>. Acesso em: 28 jul 2022. 2022.
6. Jia H, Lubetkin EI. The impact of obesity on health-related quality-of-life in the general adult US population. *J Public Health (Oxf)*. 2005;27(2):156-64.
7. NIH. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:51s-209s.
8. Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(11):856-63.
9. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa nacional de saúde : 2019 : atenção primária à saúde e informações antropométricas : Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, [Ministério da Saúde] - Rio de Janeiro : IBGE, 2020. 85p.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2021 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 128. : il. ISBN 978-65-5993-195-8.*
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2006: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. – Brasília : Ministério da Saúde, 2007. 297 p. : il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde). ISBN 978-85-334-1355-9.*
12. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
13. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med*. 2012;9(5):e1001212.

14. Han TS, Tajar A, O'Neill TW, Jiang M, Bartfai G, Boonen S, et al. Impaired quality of life and sexual function in overweight and obese men: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):1003-11.
15. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, Carugo S, Fodri D, Brambilla G, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension*. 2011;58(6):1029-35.
16. Aron-Wisnewsk J, Brindisi M-C. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux. PARTIE I : PRISE EN CHARGE MÉDICALE. Juin 2022. SAINT-DENIS LA PLAINE. France: Haute Autorité de santé; 2022. p. 27.
17. Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitão CB. [Prediabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(5):275-84.
18. Oliveira JEPd, Montenegro Junior RM, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad. 2017;91.
19. 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. *The Lancet*. 2017;389(10077):1399-409.
20. Barnes AS. The epidemic of obesity and diabetes: trends and treatments. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(2):142-4.
21. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1278-83.
22. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022;399(10322):394-405.
23. Sjöholm K, Sjöström E, Carlsson LM, Peltonen M. Weight Change-Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: 2- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Diabetes Care*. 2016;39(4):625-31.
24. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1567-82.
25. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab*. 2016;23(4):591-601.
26. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1565-74.
27. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, Petry TBZ, Lopes Correa JL, Schiavon CA, et al. Effect of Gastric Bypass vs Best Medical Treatment on Early-Stage Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;155(8):e200420.
28. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-70.
29. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):737-47.
30. Cercato C, Silva S, Sato A, Mancini M, Halpern A. Risco cardiovascular em uma população de obesos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2000;44:45-8.

31. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International journal of obesity* (2005). 2016;40(8):1310-9.
32. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900.
33. Chaves Junior CM, Dal-Fabbro C, Bruin VMSd, Tufik S, Bittencourt LRA. Consenso brasileiro de ronco e apneia do sono: aspectos de interesse aos ortodontistas. *Dental Press Journal of Orthodontics*. 2011;16:e1-e10.
34. Hargens TA, Kaleth AS, Edwards ES, Butner KL. Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:27-35.
35. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):24-33.
36. Ackerman IN, Osborne RH. Obesity and increased burden of hip and knee joint disease in Australia: results from a national survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:254.
37. Knoop J, van der Leeden M, Thorstensson CA, Roorda LD, Lems WF, Knol DL, et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):1535-42.
38. Hussain SM, Wang Y, Shaw JE, Wluka AE, Graves S, Gambhir M, et al. Relationship of weight and obesity with the risk of knee and hip arthroplasty for osteoarthritis across different levels of physical performance: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(1):64-71.
39. Dowsey MM, Liew D, Stoney JD, Choong PF. The impact of pre-operative obesity on weight change and outcome in total knee replacement: a prospective study of 529 consecutive patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(4):513-20.
40. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer*. 2010;126(3):692-702.
41. Junior ÁLC, Mensorio MS. Obesidade e estratégias de enfrentamento: o que destaca a literatura? *Psicologia, Saúde e Doenças*. 2016;17(3):468-82.
42. Carr D, Friedman MA. Is obesity stigmatizing? Body weight, perceived discrimination, and psychological well-being in the United States. *J Health Soc Behav*. 2005;46(3):244-59.
43. Baum CL, 2nd, Ford WF. The wage effects of obesity: a longitudinal study. *Health Econ*. 2004;13(9):885-99.
44. Puhl RM, Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(5):941-64.
45. Araújo LS, Coutinho MdPL, Araújo-Morais LC, Simeão SdSS, Maciel SC. Preconceito frente à obesidade: representações sociais veiculadas pela mídia impressa. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*. 2018;70(1):69-85.
46. Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, Kolotkin RL, Kyle TK, Look M, et al. Perceptions of Barriers to Effective Obesity Care: Results from the National ACTION Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):61-9.
47. Caterson ID, Alfadda AA, Auerbach P, Coutinho W, Cuevas A, Dicker D, et al. Gaps to bridge: Misalignment between perception, reality and actions in obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):1914-24.

48. Bentley TG, Palta M, Paulsen AJ, Cherepanov D, Dunham NC, Feeny D, et al. Race and gender associations between obesity and nine health-related quality-of-life measures. *Qual Life Res.* 2011;20(5):665-74.
49. Tarride JE, Haq M, Taylor VH, Sharma AM, Nakhai-Pour HR, O'Reilly D, et al. Health status, hospitalizations, day procedures, and physician costs associated with body mass index (BMI) levels in Ontario, Canada. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:21-30.
50. Backes V, Olinto MT, Henn RL, Cremonese C, Pattussi MP. [Association between psychosocial factors and self-reported overweight in Brazilian adults]. *Cad Saude Publica.* 2011;27(3):573-80.
51. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DC, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):114-22.
52. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96.
53. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2013;309(1):71-82.
54. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev.* 2011;12(2):131-41.
55. Hammond RA, Levine R. The economic impact of obesity in the United States. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:285-95.
56. Kudel I, Alves JS, de Menezes Goncalves T, Kull K, Nørtoft E. The association between body mass index and health and economic outcomes in Brazil. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:20.
57. de Oliveira ML, Santos LM, da Silva EN. Direct healthcare cost of obesity in brazil: an application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. *PLoS One.* 2015;10(4):e0121160.
58. Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu Gde A, Malhão TA, de Souza CP, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2012;12:440.
59. Rtveladze K, Marsh T, Webber L, Kilpi F, Levy D, Conde W, et al. Health and economic burden of obesity in Brazil. *PLoS One.* 2013;8(7):e68785.
60. Ferrari G, Giannichi B, Resende B, Paiva L, Rocha R, Falbel F, et al. The economic burden of overweight and obesity in Brazil: perspectives for the Brazilian Unified Health System. *Public Health.* 2022;207:82-7.
61. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24.
62. Mendes AA, Ieker ASD, Castro TFd, Avelar A, NARDO N. Multidisciplinary programs for obesity treatment in Brazil: A systematic review. *Revista de Nutrição.* 2016;29:867-84.
63. Brauer P, Gorber SC, Shaw E, Singh H, Bell N, Shane ARE, et al. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care. *Cmaj.* 2015;187(3):184-95.
64. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *Cmaj.* 2007;176(8):S1-13.

65. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
66. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 3:1-203.
67. NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA. Saxenda®. SISTEMA DE APLICAÇÃO 3 ML. SOLUÇÃO INJETÁVEL de liraglutida 6,0 mg/mL. Bula Profissional de Saúde (CCDS v 10.0 + EU-PI 13/09/2021, v.1). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=saxenda>. Acesso em: 03 ago 2022.: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 2022.
68. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 424, DE 19 DE MARÇO DE 2013. Redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. Brasília - DF: Ministério da Saúde. 2013.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 62 DE 6 DE JANEIRO DE 2017. Altera as Portarias nº 424/GM/MS, de 19 de março de 2013, que redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária na Rede de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas e nº 425/GM/MS, de 19 de março de 2013, que estabelece o regulamento técnico, normas e critérios para a Assistência de Alta Complexidade ao Indivíduo com Obesidade. Brasília - DF: Ministério da Saúde. 2017.
70. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição. Organização da Linha de Cuidado do Sobrepeso e Obesidade na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas: manual instrutivo. Brasília/DF. 2014.
71. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 425, DE 19 DE MARÇO DE 2013 (*)
Estabelece regulamento técnico, normas e critérios para a Assistência de Alta Complexidade ao Indivíduo com Obesidade. Brasília - DF: Ministério da Saúde. 2013.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Cirurgia bariátrica por laparoscopia. Relatório de Recomendação nº 249. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_CirurgiaBariatrica_Laparoscopia_final.pdf. Acesso em: 25 jun 2022. 2017.
73. 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. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):11-22.
74. 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, obesity & metabolism*. 2018;20(3):734-9.
75. 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. *International journal of obesity* (2005). 2013;37(11):1443-51.

76. 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. *Clinical obesity*. 2016;6(4):233-42.
77. EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. Cloridrato de sibutramina monoidratado [Bula do Profissional]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 2020.
78. Accord Farmacêutica Ltda. Orlistate (cápsula gelatinosa dura) [Bula do Profissional]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 2021.
79. de Mattos Zeve JL, Novais PO, de Oliveira Júnior N. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. *Ciência & Saúde*. 2012;5(2):132-40.
80. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res*. 2016;118(11):1844-55.
81. Cazzo E, Ramos AC, Pareja JC, Chaim EA. Nationwide Macroeconomic Variables and the Growth Rate of Bariatric Surgeries in Brazil. *Obes Surg*. 2018;28(10):3193-8.
82. Garcia Ulen C, Huizinga MM, Beech B, Elasy TA. Weight regain prevention. *Clinical Diabetes*. 2008;26(3):100-13.
83. Tomlinson DJ, Erskine RM, Morse CI, Winwood K, Onambélé-Pearson G. The impact of obesity on skeletal muscle strength and structure through adolescence to old age. *Biogerontology*. 2016;17(3):467-83.
84. Forechi L, Mill JG, Griep RH, Santos I, Pitanga F, Molina M. Adherence to physical activity in adults with chronic diseases: ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2018;52:31.
85. Bruschi Kelles SM, Machado CJ, Barreto SM. BEFORE-AND-AFTER STUDY: DOES BARIATRIC SURGERY REDUCE HEALTHCARE UTILIZATION AND RELATED COSTS AMONG OPERATED PATIENTS? *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31(6):407-13.
86. Miott MS, Koike MK. Bariatric surgery. Analysis of hospital admissions for obesity in the Brazilian Public Health System (SUS) in Sao Paulo. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2014;29:759-64.
87. Magro DO, Geloneze B, Delfini R, Pareja BC, Callejas F, Pareja JC. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. *Obes Surg*. 2008;18(6):648-51.
88. Pajecki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, Cleve Rd, Santo MA. Tratamento de curto prazo com liraglutide no reganho de peso após cirurgia bariátrica. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2013;40:191-5.
89. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *Jama*. 2013;310(22):2416-25.
90. Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(5):445-54.
91. The George Washington University. School of Public Health and Health Services. Obesity Drug Outcome Measures: A Consensus Report of Considerations Regarding Pharmacologic Intervention. Washington: The George Washington University; 2012. p. 24.
92. Onge ES, Miller SA, Motycka C. Liraglutide (Saxenda®) as a treatment for obesity. *Food and Nutrition Sciences*. 2016;7(04):227.
93. Cunha J. RxList Inc. Drugs A-Z List. Side Effects Drug Center. Saxenda (Liraglutide [RDNA Origin] Injection) Drug [Internet]. Última atualização: 24 jun 2022. Disponível em: <https://www.rxlist.com/saxenda-drug.htm#description>. Acesso em: 02 ago 2022.

94. Brasil. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Medicamentos. Detalhe do produto: SAXENDA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351358815201494/?nomeProduto=Saxenda>. Acesso em: 03 ago 2022. 2022.
95. FDA. U.S. Food and Drug administration. Saxenda® (liraglutide) [Product Information]. 2014.
96. EMA. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation): Saxenda (liraglutide). 2015. p. 2.
97. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clinical obesity*. 2018;8(1):1-10.
98. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS nº 53, de 11 de novembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrepeso e Obesidade em Adultos. 2020.
99. Brasil. Ministério da Saúde. Linhas de Cuidado. Obesidade no Adulto. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/obesidade-no-adulto/>. Acesso em: 05 abr 2022. 2022.
100. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa nacional de saúde : 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, [Ministério da Saúde] - Rio de Janeiro : IBGE, 2020. 85p.
101. Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. Plataforma de Ciência de Dados aplicada à Saúde. Cálculo dos Indicadores – Módulo W 2019 – Antropometria. Notebook para criação de tabela de indicadores da PNS - módulo W 2019 Antropometria. Disponível em: <https://www.pns.iciet.fiocruz.br/calculo-dos-indicadores-modulo-w-2019-antropometria/>. Acesso em 05 abr 2022. 2021.
102. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado Í E, Silva AGD, Bernal RTI, et al. Prevalence of diabetes mellitus as determined by glycated hemoglobin in the Brazilian adult population, National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22Suppl 02(Suppl 02):E190006.Supl.2.
103. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População. Tabelas - 2018. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>. Acesso em: 03 ago 2022
104. Brasil. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO - BRASIL. AIH aprovadas. Período: 2019-2021. Disponível em : <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>. Acesso em: 28 Abril de 2022. 2020.
105. Kelles SM, Diniz Mde F, Machado CJ, Barreto SM. [The profile of patients undergoing bariatric surgery in the Brazilian Unified National Health System: a systematic review]. *Cad Saude Publica*. 2015;31(8):1587-601.
106. Zilberstein B, Halpern A, Silva MM, Lunardi A, Campoleone S, Souza A, et al., editors. Waiting time for bariatric surgery in a public hospital in Brazil: A problem to be solved. *Obesity Surgery*; 2006: F D-COMMUNICATIONS INC 3100 BAYVIEW AVE, UNIT 4, TORONTO, ONTARIO M2N 5L3
107. Petribu K, Ribeiro ES, Oliveira FM, Braz CI, Gomes ML, Araujo DE, et al. [Binge eating disorder in a population of morbid obese candidates to bariatric surgery at the Oswaldo Cruz University Hospital in Recife, PE]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(5):901-8.

108. Khawali C, Ferraz MB, Zanella MT, Ferreira SR. Evaluation of quality of life in severely obese patients after bariatric surgery carried out in the public healthcare system. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(1):33-8.
109. Junior SJ, Luque A, Cabra H, Andrade P, Oliveira F, Brasil N, et al. Patients In The Waiting List Of Bariatric Surgery In The Brazilian Public Sector Treatment Patterns And Health Outcomes: A Non-Interventional Single-Site Retrospective Study. *Value in Health.* 2015;18(3):A145-A6.
110. Pelegrini LF, Tess BH, Bittar OJ, Pajecki D. Tratamento cirúrgico da obesidade pelo Sistema Único de Saúde: Um estudo do acesso em nove serviços no Estado de São Paulo. *Revista de Administração em Saúde.* 2019;19(77).
111. Turri JAO, Anokye NK, Dos Santos LL, Júnior JMS, Baracat EC, Santo MA, et al. Impacts of bariatric surgery in health outcomes and health care costs in Brazil: Interrupted time series analysis of multi-panel data. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):41.
112. Rasera I, Jr., Luque A, Junqueira SM, Jr., Brasil NC, Andrade PC. Effectiveness and Safety of Bariatric Surgery in the Public Healthcare System in Brazil: Real-World Evidence from a High-Volume Obesity Surgery Center. *Obes Surg.* 2017;27(2):536-40.
113. Pajecki D, Kawamoto F, Dantas ACB, Andrade PC, Brasil NC, Junqueira SM, et al. Real-world evidence of health outcomes and medication use 24 months after bariatric surgery in the public healthcare system in Brazil: a retrospective, single-center study. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e1588.
114. de Almeida RR, Aidar FJ, de Souza MFC, Oliveira VB, Pereira LMC, Oliveira JLM, et al. Remission of diabetes and cardiometabolic risk in patients after 5 years of bariatric surgery: A case-control study. *Obesity Medicine.* 2022;31:100407.
115. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
116. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
117. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
118. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2004;328(7454):1490.
119. Madsbad S, Lieberman G, Skjoth TV, Lilleore SK, De Fronzo RA. Comparable efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management across baseline BMI subgroups: results from the SCALE obesity and prediabetes trial. *Diabetologia.* 2016;59(1):S40-S1.
120. Le Roux CW, Aroda V, Hemmingsson J, Cancino AP, Christensen R, Pi-Sunyer X. Comparison of Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals with BMI above and below 35 kg/m²: a Post-hoc Analysis. *Obesity facts.* 2017;10(6):531-44.
121. Bluher M, Greenway F, Le Rouge CW, McGowan B, Pi-Sunyer X, Cancino AP, et al. 3-year efficacy and safety for liraglutide 3.0 mg in adults with obesity/overweight, prediabetes and baseline BMI < 35 vs. ≥35 kg/m² in the SCALE Obesity and Prediabetes, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologie und stoffwechsel.* 2017;12.
122. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj.* 2021;372:n71.
123. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey. Lincoln (RI): QualityMetric. Inc; 2000.

124. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res.* 2001;9(2):102-11.
125. Brod M, Hammer M, Kragh N, Lessard S, Bushnell DM. Development and validation of the Treatment Related Impact Measure of Weight (TRIM-Weight). *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:19.
126. Krempf M, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Lau DC, et al. Additional analyses of the weight-lowering efficacy of liraglutide 3.0 Mg in overweight and obese adults: The scale obesity and prediabetes randomised trial. *Obesity Facts.* 2015;8:210.
127. Lau DC, Greenway F, Fujioka K, Astrup A, Halpern A, Krempf M, et al. Additional analyses of the weight-lowering efficacy of liraglutide 3.0 mg in adults with overweight and obesity: The SCALE obesity and prediabetes randomized trial. *Canadian Journal of Diabetes.* 2015;39:S48.
128. Greenway F, Le Roux C, Lau D, Astrup A, Fujioka K, Halpern A, et al. Additional analyses of the weight-lowering efficacy of liraglutide 3.0 mg in overweight and obese adults: the SCALE obesity and prediabetes randomized trial. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2015;10(4).
129. Van Gaal L, LeRoux C, Pi-Sunyer X, Wilding JPH, Lilleøre SK, Claudius B, et al. Effects of treatment with liraglutide 3.0 mg in subjects with BMI <35 and BMI >=35 kg/m²: Subgroup analysis of the SCALE obesity and prediabetes 56-week trial. *Obesity Reviews.* 2016;17:75.
130. Aberle J, Wehrhahn T, Van Gaal L, Le Roux C, Pi-Sunyer X, Wilding J, et al. Effects of treatment with liraglutide 3.0 mg in subjects with BMI < 35 and BMI ≥35 kg/m²: subgroup analysis of the SCALE Obesity and Prediabetes 56-week trial. *Diabetologie und stoffwechsel.* 2016;11.
131. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il. ISBN 978-85-334-2182-0.
132. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Liraglutide for managing overweight and obesity [ID740]. Committee Papers. Published: 09 December 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta664/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8952596893>. Acesso em: 20 jul 2022.
133. de Francesco M, Lopes S, Meincke HH, Vega G, Lean M, Lamotte M. PSY104 - CORE OBESITY MODEL TO ASSESS THE COST-EFFECTIVENESS OF WEIGHT MANAGEMENT INTERVENTIONS. *Value in Health.* 2018;21:S454.
134. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for managing overweight and obesity. Technology appraisal guidance [TA664]. Published: 09 December 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta664>. Acesso em: 03 ago 2022.
135. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
136. Haase CL, Eriksen KT, Lopes S, Satylganova A, Schnecke V, McEwan P. Body mass index and risk of obesity-related conditions in a cohort of 2.9 million people: Evidence from a UK primary care database. *Obes Sci Pract.* 2021;7(2):137-47.
137. Lopes S, Johansen P, Lamotte M, McEwan P, Olivieri AV, Foos V. External Validation of the Core Obesity Model to Assess the Cost-Effectiveness of Weight Management Interventions. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(10):1123-33.
138. Holmes M. Literature review for evidence to populate the Novo obesity model - Final Report. . University of Sheffield 2017.
139. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas. Sociais. População. Tábuas Completas de Mortalidade. BRASIL: Tábua Completa de Mortalidade - Ambos os Sexos - 2020.

Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>. Acesso em: 01 ago 2022.

140. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *Bmj*. 2017;357:j2099.
141. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
142. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2016;355:i5953.
143. Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16(5):iii-xiv, 1-195.
144. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
145. Miras AD, Kamocka A, Patel D, Dexter S, Finlay I, Hopkins JC, et al. Obesity surgery makes patients healthier and more functional: real world results from the United Kingdom National Bariatric Surgery Registry. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018;14(7):1033-40.
146. Demssie YN, Jawaheer J, Farook S, New JP, Syed AA. Metabolic outcomes 1 year after gastric bypass surgery in obese people with type 2 diabetes. *Med Princ Pract*. 2012;21(2):125-8.
147. Alam M, Bhandari S, Matthews JH, McNulty D, Pagano D, Small P, et al. Mortality related to primary bariatric surgery in England. *BJS open*. 2017;1(4):122-7.
148. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Assistência à Saúde. Produção Hospitalar (SIH/SUS). Sistema de Informações Hospitalares - SIH. 2019. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>.
149. Gulliford MC, Charlton J, Prevost T, Booth H, Fildes A, Ashworth M, et al. Costs and outcomes of increasing access to bariatric surgery: cohort study and cost-effectiveness analysis using electronic health records. *Value in Health*. 2017;20(1):85-92.
150. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. *Bmj*. 2017;359:j5019.
151. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 1):272-81.
152. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312-8.
153. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925-33.
154. Singh JA, Jensen MR, Harmsen WS, Gabriel SE, Lewallen DG. Cardiac and thromboembolic complications and mortality in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2082-8.

155. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, Cox CM, Portmann AJ, Gildea JH, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med.* 2003;25(4):290-5.
156. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
157. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck A, et al. Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol.* 2007;166(1):36-45.
158. Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, et al. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev.* 2015;16(7):607-19.
159. Brasil. Ministério do Trabalho e Previdência. Atuária. Brasil: Tábua de Mortalidade IBGE 2020 - Extrapolada para as idades acima de 80 anos - Homens e Mulheres. Disponível em: https://www.gov.br/trabalho-e-previdencia/pt-br/assuntos/previdencia-no-servico-publico/atuarial/arquivos/2021/tabuas_de_mortalidade_ibge_2020_extrapoladas-mps-1312021.xlsx.
160. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Estatísticas vitais. Mortalidade - desde 1996 pela CID-10. Sistema de Informações sobre Mortalidade SIM. 2019. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10>.
161. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, et al. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1):53-64.
162. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):53.
163. Minelli C, Cabral NL, Ujikawa LT, Borsetti Neto FA, Langhi Chiozzini EM, Dos Reis GC, et al. Trends in the Incidence and Mortality of Stroke in Matão, Brazil: The Matão Preventing Stroke (MAPS) Study. *Neuroepidemiology.* 2020;54(1):75-82.
164. Brammås A, Jakobsson S, Ulvenstam A, Moee T. Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden. *Stroke.* 2013;44(11):3050-5.
165. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023-75.
166. Candido EC, Veiga Junior NN, Minari MP, Toledo MCS, Yela DA, Teixeira JC. Malignant Uterine Neoplasms Attended at a Brazilian Regional Hospital: 16-years Profile and Time Elapsed for Diagnosis and Treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(2):137-44.
167. Søltoft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res.* 2009;18(10):1293-9.
168. Campbell J, McGarry LA, Shikora SA, Hale BC, Lee JT, Weinstein MC. Cost-effectiveness of laparoscopic gastric banding and bypass for morbid obesity. *Am J Manag Care.* 2010;16(7):e174-87.
169. Ascef BdO, Haddad JPA, Álvares J, Guerra AA, Costa EA, Acurcio FdA, et al. Qualidade de vida relacionada à saúde dos usuários da atenção primária no Brasil. *Revista de Saúde Pública.* 2017;51.
170. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011;31(6):800-4.

171. Gough SC, Kragh N, Ploug UJ, Hammer M. Impact of obesity and type 2 diabetes on health-related quality of life in the general population in England. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009;2:179-84.
172. Brasil. Banco Central do Brasil. Calculadora do cidadão. Correção de Valores. Índices de preços. Disponível em: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADAO/publico/corrigirPorIndice.do?method=corrigirPorIndice>.
173. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Secretaria Executiva. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - Resolução CM-CMED nº 7, de 1º/06/2022. Publicada em 11/07/2022. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/xls_conformidade_site_20220711_153121112.xls/@download/file/xls_conformidade_site_20220711_153121112.xls.
174. Brasil. Ministério da Saúde - MS. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em adultos. Brasília - DF, 2020.
175. Brasil. Ministério da Saúde - MS. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. 2022. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
176. Emmerick ICM, Campos MR, da Silva RM, Chaves LA, Bertoldi AD, Ross-Degnan D, et al. Hypertension and diabetes treatment affordability and government expenditures following changes in patient cost sharing in the "Farmácia popular" program in Brazil: an interrupted time series study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):24.
177. Borisenko O, Lukyanov V, Ahmed AR. Cost-utility analysis of bariatric surgery. *Br J Surg*. 2018;105(10):1328-37.
178. Brasil. Ministério de Saúde (Brasil). Gabinete do Ministro, Portaria de Consolidação no 3, de 28 de setembro de 2017. ANEXO 3 do Anexo IV - Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/MatrizesConsolidacao/comum/37460.html>. Acesso em 25 jun 2022. 2017.
179. Rosa MQM, Rosa RDS, Correia MG, Araujo DV, Bahia LR, Toscano CM. Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2).
180. Brasil. Ministério da Saúde - MS. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Brasília - DF. 2020.
181. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Assistência à Saúde. Produção Ambulatorial (SIA/SUS). Sistema de Informação Ambulatorial - SIA. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/>. Acesso em: 28 jul 2022.
182. Lana AP. Análise dos custos diretos da assistência oncológica no Sistema Único de Saúde [manuscrito]. / Agner Pereira Lana. - - Belo Horizonte: 2018. 106f. Orientador: Mariângela Leal Charchiglia. Coorientador: Julian Perelman. Área de concentração: Saúde Pública. Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

183. Trueman P, Lowson K, Bending M, Ganderton M, Chaplin S, Wright D, et al. Bowel Cancer Services: Costs and Benefits. Summary Report to the Department of Health. England and Wales: York Health Economics Consortium. . 2007.
184. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012. 76 p. : il. – (Série A: Normas e manuais técnicos). ISBN 978-85-334-1945-2.
185. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS. Acesso à informação. Dados do Setor. Dados Gerais. Tabelas de beneficiários de planos de saúde, taxas de crescimento e cobertura. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil – 2012-2022). Publicado em 01/01/2012 18h06. Atualizado em 05/07/2022 11h55. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais>. Acesso em: 27 jul 2022.
186. AWMSG. All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG Advice superseded by NICE Guidance (TA664). NICE guidance Issued December 2020. Liraglutide (Saxenda®) subcutaneous injection. Disponível em: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/liraglutide-saxenda/>. Acesso em: 03 ago 2022. 2020.
187. BAG. Bundesamt für Gesundheit (Federal Office of Public Health). BAG assessments of medicinal products on the specialty list. Recordings and limitation changes as of April 1, 2020. (20574) SAXENDA, Novo Nordisk Pharma AG. Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2020. [Internet] Disponível em: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/arzneimittel/beurteilungen-bag-von-arzneimitteln-der-spezialitaetenliste/beurteilungen-01-03-2022/saxenda-neuaufnahme-01-04-2020.pdf.download.pdf/saxenda-neuaufnahme-01-04-2020.pdf>. Acesso em: 21 ago 2022. 2020.
188. HSE. Health Service Executive Drugs Group - September 2021 Minutes. Meeting 2021.07: Tuesday 14th September 2021, 14.00 - 16.00. Via Videoconference. Medicines for consideration: iv. 21018 Liraglutide for obesity. [Internet] Disponível em: <https://www.hse.ie/eng/about/who/cpu/drugs-group-minutes/hse-drugs-group-minutes-september-2021.pdf>. Acesso em: 21 ago 2022.
189. Kela. Co-workers. Medicines and medical reimbursements. Compensation rights. Basic compensation for a limiteldy reimbursed medicine. 3051 Liraglutide (obesity) (E66) [Internet]. Disponível em: <https://www.kela.fi/laake3051>. Acesso em: 21 ago 2022. 2022.
190. SMC. Scottish Medicines Consortium. SMC2455. liraglutide 6mg/mL solution for injection in pre-filled pen (Saxenda®). Novo Nordisk Limited. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6863/liraglutide-saxenda-resubmission-final-april-2022-for-website.pdf>. Acesso em: 03 ago 2022. 2022.
191. HIN. Zorginstituut Nederland. Publications. GVS advice liraglutide (Saxenda®) for the treatment of a certain group of patients with (severe) overweight. [Internet] Disponível em: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/02/24/gvs-advies-liraglutide-saxenda>. Acesso em: 21 ago 2022. 2022.
192. CADTH. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Liraglutida (Saxenda). . Canadian Journal of Health Technologies; 2021. p. 14. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0668%20Saxenda%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20KT_BF_KT-pw.pdf. Acesso em: 03 ago 2022.

ANEXO 1. BULA DE LIRAGLUTIDA (SAXENDA®)

Saxenda®

liraglutida

• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Saxenda®

liraglutida

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de liraglutida 6 mg/mL, disponível em sistema de aplicação preenchido com 3 mL cada.

O sistema de aplicação Saxenda® pode dispensar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg.

Cada embalagem contém: 3 sistemas de aplicação.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém 6 mg de liraglutida.

Excipientes: fosfato de sódio dibásico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, hidróxido de sódio (ajuste de pH), ácido clorídrico (ajuste de pH) e água para injetáveis.

Um sistema de aplicação preenchido contém 18 mg de liraglutida em 3 mL.

• INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Saxenda® é indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) de:

- IMC de 30 kg/m² ou maior (obesidade – muito acima do peso) ou;
- IMC de 27 kg/m² ou maior (sobrepeso – acima do peso) e problemas de saúde relacionados ao peso (como diabetes, pressão arterial elevada, níveis anormais de gorduras no sangue, problemas respiratórios durante o sono chamado de apneia obstrutiva do sono).

IMC (Índice de Massa Corporal) é um método de cálculo simples do seu peso em relação à sua altura.

Saxenda® pode ser utilizado por adolescentes acima de 12 anos e acima de 60 kg e abaixo de 18 anos com obesidade diagnosticada por um médico.

Consulte seu médico para usar Saxenda® em adolescentes acima de 12 anos e acima de 60 kg e abaixo de 18 anos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Saxenda® é um medicamento para perda de peso que contém a substância ativa liraglutida, que é similar a um hormônio natural chamado GLP-1, liberado pelo intestino após as refeições. Saxenda® age nos receptores do cérebro que controlam o apetite, causando sensação de saciedade e menos fome. Isto pode te ajudar a comer menos e reduzir o seu peso.

Saxenda® regulariza o apetite, gerando menor ingestão de alimentos e consequentemente redução do peso.

Seu médico lhe indicará uma dieta e um programa de exercícios. Permaneça neste programa enquanto estiver utilizando Saxenda®.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use Saxenda®:

- Se você for alérgico (hipersensível) à liraglutida ou a qualquer outro componente de Saxenda® (vide seção “Composição”).

Se você não tiver certeza, converse com seu médico antes de utilizar Saxenda®.

Este medicamento é contraindicado em caso de gravidez e, se estiver planejando engravidar o mesmo deve ser descontinuado.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Leia atentamente esta bula antes de iniciar o uso deste medicamento, ela contém informações importantes para você.

- Mantenha esta bula com você. Você pode precisar lê-la novamente.
- Se você tiver dúvidas adicionais, consulte seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi prescrito a você. Não o dê para outras pessoas, pois poderá causar danos até mesmo se os sintomas forem semelhantes aos seus.
- Se você apresentar qualquer efeito colateral, informe seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isso inclui qualquer efeito colateral não listado nesta bula (vide seção “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Advertências e Precauções

O uso de Saxenda® não é recomendado se você tiver insuficiência cardíaca grave.

Há pouca experiência com este medicamento em pacientes com problemas renais. Se você tiver doença renal ou está em diálise, consulte o seu médico.

Há pouca experiência com este medicamento em pacientes com problemas hepáticos. Se você tiver problemas no fígado, consulte o seu médico.

Este medicamento não é recomendado se tiver um problema grave no estômago ou nos intestinos, que resulte no atraso do esvaziamento do estômago (denominado gastroparesia) ou se tiver uma doença inflamatória do intestino.

Pacientes com diabetes:

Não utilize Saxenda® como um substituto de insulina.

Inflamação do pâncreas (pancreatite):

Foi observada pancreatite aguda com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Você deve ser informado sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda. Se houver suspeita de inflamação do

pâncreas (pancreatite) Saxenda® deve ser descontinuado. Se a pancreatite aguda for confirmada, Saxenda® não deve ser reiniciado.

Inflamação da vesícula biliar e formação de pedras na vesícula:

Se você perder grande quantidade de peso, existe risco de formação de pedras na vesícula e, portanto, inflamação da vesícula biliar. Interrompa o uso de Saxenda® e entre em contato com seu médico imediatamente se sentir dor intensa na parte superior do abdome, geralmente mais intensa do lado direito sob as costelas. A dor pode ser sentida nas costas ou no ombro direito (vide seção “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Doenças da tireoide:

Se você tem doença da tireoide, incluindo nódulos e aumento da glândula tireoide, consulte o seu médico.

Frequência cardíaca:

Fale com o seu médico se tiver palpitações (sensação do batimento acelerado ou irregular do coração) ou se tiver a sensação de batimentos cardíacos acelerados enquanto está em repouso durante o tratamento com Saxenda®.

Perda de líquido e desidratação:

Ao iniciar o tratamento com Saxenda®, você pode apresentar perda de líquido ou desidratação. Isto pode ser devido ao enjoo (náusea), vômito ou diarreia. Para evitar a desidratação, pode-se aumentar a ingestão de líquidos. Fale com seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver alguma dúvida ou preocupação (vide seção “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Crianças e adolescentes:

Saxenda® não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade ou em adolescentes (entre 12 e 18 anos) com peso corporal igual ou abaixo de 60 kg. Isto porque os efeitos e a segurança deste medicamento não foram estudados nestes subgrupos.

Outros medicamentos e Saxenda®:

Informe seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver usando, tiver usado recentemente ou vir a usar outro medicamento. Isto inclui medicamentos obtidos sem prescrição e fitoterápicos.

Em particular, informe seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

- estiver usando medicamentos para diabetes chamados “sulfonilureia” (como glimepirida, glibenclamida, gliclazida ou glipizida) ou se estiver usando insulina - você pode apresentar baixo nível de açúcar no sangue (hipoglicemia) ao utilizar estes medicamentos com Saxenda®. Seu médico poderá ajustar a dose do seu medicamento para diabetes, para evitar que você tenha hipoglicemia (vide seção “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Se sua dose de insulina for ajustada, seu médico pode recomendar que você monitore seu nível de açúcar no sangue com mais frequência;
- estiver usando varfarina ou outros medicamentos orais que reduzem a coagulação do sangue (anticoagulantes). Exames mais frequentes para determinar a habilidade do seu sangue em coagular podem ser necessários.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua

saúde.

Gravidez e amamentação:

Não utilize Saxenda® se estiver grávida, se acha que pode estar grávida, ou se está planejando engravidar. Não amamente se estiver utilizando Saxenda®. Isto porque não é conhecido se Saxenda® pode causar danos ao seu bebê ou, se é capaz de passar para o leite materno.

Dirigindo e operando máquinas:

É improvável que Saxenda® afete sua habilidade de dirigir e operar máquinas. Se você precisar de informações adicionais, fale com seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes do primeiro uso:

Armazenar sob refrigeração (entre 2 °C e 8 °C). Manter distante do compartimento do congelador. Não congelar.

Assim que iniciar o uso:

Após o primeiro uso, válido por 1 mês, quando armazenado em temperatura ambiente abaixo de 30 °C ou sob refrigeração (entre 2 °C e 8 °C), longe do compartimento do congelador. Não congelar.

Quando você não estiver usando o sistema de aplicação, mantenha-o tampado para proteger da luz.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

A data de validade se refere ao último dia do mês indicado. Verifique o rótulo e o cartucho após 'validade'.

Saxenda® é uma solução injetável límpida e incolor ou praticamente incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. As embalagens coletoras contendo as agulhas e os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, feitos de papel e que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

Em caso de dúvidas consulte seu farmacêutico, enfermeiro, médico ou vigilância sanitária.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sempre use Saxenda® exatamente como orientado por seu médico. Você deve consultar seu médico, farmacêutico ou enfermeiro em caso de dúvida.

Seu médico lhe indicará uma dieta e atividade física. Permaneça neste programa enquanto estiver utilizando Saxenda®.

Saxenda® não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 12 anos de idade ou em adolescentes (entre 12 e 18 anos) com peso corporal igual ou abaixo de 60 kg.

Saxenda® não deve ser usado se a solução não estiver límpida e incolor ou praticamente incolor.

Saxenda® não deve ser usado se foi congelado.

Como e quando utilizar Saxenda®:

- Antes de utilizar o sistema de aplicação pela primeira vez, seu médico ou enfermeiro irá orientá-lo sobre o modo de uso.
- Você pode aplicar Saxenda® a qualquer hora do dia, com ou sem alimento ou bebida.
- Aplique a injeção por volta do mesmo horário todos os dias - encontre o horário do dia que funcione melhor para você.

As instruções de uso do sistema de aplicação Saxenda® encontram-se ao final desta bula.

Onde aplicar:

- Saxenda® é uma injeção para ser aplicada sob a pele (via subcutânea).
- Não injete em uma veia ou músculo.
- Os melhores locais para você se aplicar são a parte da frente das coxas, a frente da cintura (abdome), ou a parte superior do braço.

Quanto aplicar:

Seu tratamento iniciará com uma dose menor, que será aumentada gradualmente ao longo das primeiras cinco semanas de tratamento.

- Quando começar a utilizar Saxenda®, a dose inicial é de 0,6 mg uma vez ao dia, por pelo menos uma semana.
- Você poderá aumentar a dose em 0,6 mg a cada semana até atingir a dose recomendada de 3,0 mg uma vez ao dia.

Seu médico lhe dirá a dose de Saxenda® que você deve utilizar a cada semana. Geralmente a dose será recomendada de acordo com a tabela abaixo:

Semana	Dose injetada
Semana 1	0,6 mg uma vez ao dia

Semana 2	1,2 mg uma vez ao dia
Semana 3	1,8 mg uma vez ao dia
Semana 4	2,4 mg uma vez ao dia
Semana 5 em diante	3,0 mg uma vez ao dia

Assim que você atingir a dose recomendada de 3,0 mg na quinta semana de tratamento, continue utilizando esta dose até o final do tratamento. Não aumente mais a dose.

O tratamento com Saxenda® deve ser descontinuado após 12 semanas de tratamento na dose de 3,0 mg/dia se o paciente não apresentar perda ponderal $\geq 5\%$ do peso inicial. Consulte seu médico antes de continuar o tratamento.

Seu médico avaliará seu tratamento regularmente.

Se você parar de usar Saxenda®:

Não pare de usar Saxenda® sem conversar com seu médico.

Se você tiver dúvidas sobre o uso deste medicamento, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Pessoas com diabetes

Informe seu médico se você tiver diabetes. A dose dos seus medicamentos para diabetes poderá ser ajustada para evitar que você fique com baixo nível de açúcar no sangue.

- Não misture Saxenda® na mesma injeção com outras formulações que você utiliza (por exemplo, insulinas).
- Não utilize Saxenda® em combinação com outros medicamentos que contenham agonista do receptor de GLP-1, como outros medicamentos com princípio ativo liraglutida (Victoza®, por exemplo), lixisenatida e dulaglutida.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

- Se você esquecer de aplicar uma dose de Saxenda® e se lembrar dentro de 12 horas de quando você geralmente aplica sua dose, aplique a dose esquecida assim que se lembrar.
- Porém, se houver passado mais de 12 horas desde o horário em que você deveria ter usado Saxenda®, não aplique a dose esquecida. Aplique a próxima dose no dia seguinte normalmente.
- Não aplique uma dose duplicada ou aumentada no dia seguinte para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, Saxenda® pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os apresentem.

Reação muito comum (pode ocorrer em mais de 1 em 10 pacientes):

- Náusea (enjoo), vômito, diarreia, constipação. Estes sintomas normalmente desaparecem após alguns dias ou semanas.

Reação comum (pode ocorrer em até 1 em 10 pacientes):

- Problemas que afetam o estômago e intestino, como: indigestão (dispepsia), inflamação gástrica (gastrite), desconforto gástrico, dor na região superior do estômago, azia, sensação de empachamento, flatulência, eructação, boca seca;

- Sensação de fraqueza ou cansaço;

- Paladar alterado;

- Tontura;

- Dificuldade para dormir (insônia), que geralmente pode ocorrer nos primeiros 3 meses de tratamento.

- Cálculo biliar;

- Reações no local da injeção (como hematoma, dor, irritação, coceira e erupção cutânea);

- Hipoglicemia (baixo nível de açúcar no sangue). Os sinais de alerta para hipoglicemia podem aparecer repentinamente e incluem: suor frio, pele fria e pálida, dor de cabeça, batimento cardíaco rápido, enjoo, muita fome, alterações na visão, sonolência, fraqueza, nervosismo, ansiedade, confusão, dificuldade de concentração, tremor. Seu médico lhe avisará como tratar o nível baixo de açúcar no sangue e o que fazer se você observar estes sinais de alerta.

- Aumento de enzimas pancreáticas, como lipase e amilase.

Reação incomum (pode ocorrer em até 1 em 100 pacientes):

- Perda de líquido (desidratação) - é mais provável no início do tratamento e pode ser devido a vômito, enjoo (náusea) e diarreia;

- Atraso no esvaziamento do estômago;

- Inflamação na vesícula biliar;

- Reações alérgicas incluindo erupção cutânea;

- Sensação de indisposição;

- Pulso acelerado.

Casos de inflamação do pâncreas (pancreatite) foram relatados com uma frequência incomum em pacientes que utilizam Saxenda®. Pancreatite é uma condição séria e de alto risco à vida. Interrompa o tratamento e converse com seu médico imediatamente caso você tenha dor abdominal (parte superior) intensa e persistente, que pode chegar até as costas, assim como náuseas e vômitos, pois podem ser um sinal de pâncreas inflamado (pancreatite).

Reação rara (pode ocorrer em até 1 em 1.000 pacientes):

- Função renal reduzida;

- Insuficiência renal aguda: os sinais incluem redução do volume de urina, gosto metálico na boca e facilidade para o surgimento de hematoma.

Algumas reações alérgicas graves (anafilaxia) foram raramente relatadas nos pacientes que utilizam Saxenda®. Você deverá procurar socorro médico imediatamente caso apresente sintomas

como: problemas para respirar, inchaço na face e garganta e batimento cardíaco rápido.

Se você apresentar quaisquer efeitos colaterais, fale com seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos colaterais não listados nesta bula.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você usar mais Saxenda® do que o indicado, converse com seu médico ou vá a um hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento com você. Você pode precisar de tratamento médico. Os seguintes efeitos podem ocorrer:

- enjoo (náusea)
- vômito
- baixo nível de açúcar no sangue (hipoglicemia). Vide item “Reação comum” da seção “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?” para os sinais de alerta de baixo nível de açúcar no sangue.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0032

Farm. Resp.: Luciane M. H. Fernandes

CRF/PR nº 6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

Bagsværd, Dinamarca

ou

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries, LP.

Clayton, Estados Unidos da América

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Francisco Muñoz Madrid, 625
São José dos Pinhais/PR

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/08/2020.



Saxenda® e NovoFine® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2020

Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de Saxenda® 6 mg/mL

Leia estas instruções com atenção antes de utilizar seu sistema de aplicação Saxenda®.

Não inicie o uso do sistema de aplicação sem antes ter recebido uma prévia instrução de seu médico ou enfermeiro.

Comece verificando seu sistema de aplicação para ter certeza que ele contém Saxenda® 6 mg/mL.

Veja as ilustrações a seguir para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.

Se você for cego ou tiver visão reduzida e não puder ler o contador de dose do sistema de aplicação, não o utilize sem ajuda. Peça ajuda a uma pessoa com boa visão, que tenha sido treinada para utilizar o sistema de aplicação Saxenda®.

Saxenda® é um sistema de aplicação preenchido, com seletor de dose, que contém 18 mg de liraglutida e libera doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg.

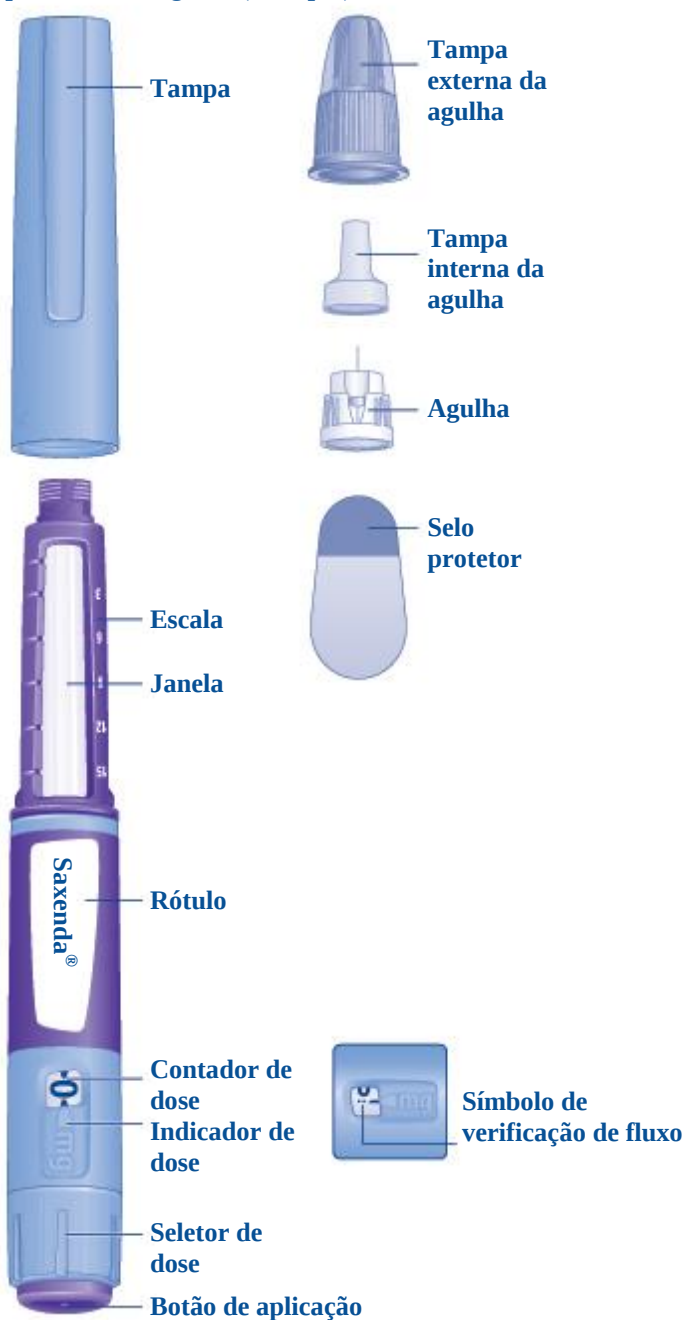
Saxenda® pode ser administrado com agulhas com até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.

As agulhas não estão incluídas na embalagem.

Informação importante

Preste atenção especial a estas observações, uma vez que são importantes para o uso seguro do sistema de aplicação.

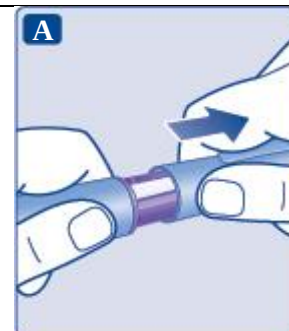
Saxenda®
Sistema de aplicação
preenchido e agulha (exemplo)



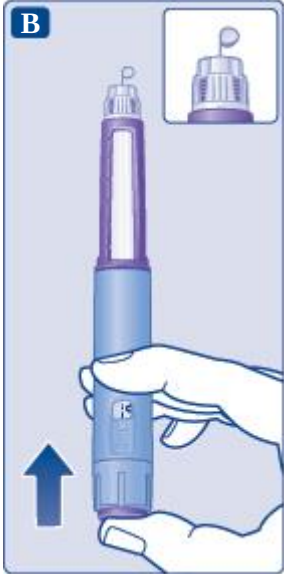
1 Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova

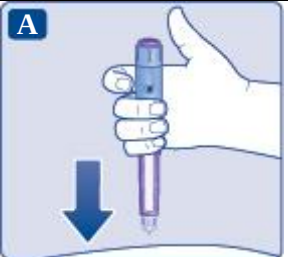
- Verifique o nome e a cor do rótulo de seu sistema de aplicação para ter certeza que ele contém Saxenda®. Isto é especialmente importante se você utiliza mais de um tipo de medicamento injetável. O uso do medicamento errado pode ser perigoso para sua saúde.

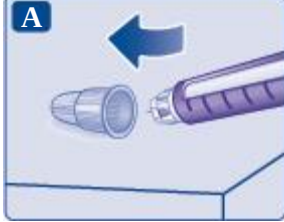
- Retire a tampa do sistema de aplicação.

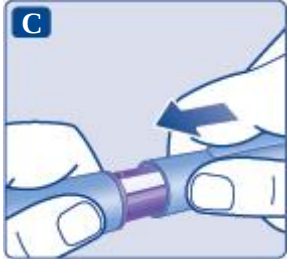


• Verifique se a solução em seu sistema de aplicação está límpida e incolor. Observe através da janela do sistema de aplicação. - Se Saxenda® estiver turvo, não utilize o sistema de aplicação.	
• Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.	
• Empurre a agulha no sistema de aplicação. Gire até que esteja presa.	
• Puxe a tampa externa da agulha e a guarde para ser usada depois. Você precisará dela após a injeção para remover a agulha do sistema de aplicação com segurança.	
• Puxe a tampa interna da agulha e a jogue fora. Se você tentar colocá-la novamente, você poderá se ferir acidentalmente com a agulha. Uma gota de Saxenda® poderá aparecer na ponta da agulha. Isto é normal. Mesmo assim você ainda deve verificar o fluxo de Saxenda® ao utilizar um novo sistema de aplicação pela primeira vez. Não encaixe uma agulha nova no seu sistema de aplicação até que você esteja pronto para administrar sua injeção. ⚠ Sempre utilize uma agulha nova para cada injeção. Isto poderá evitar o entupimento da agulha, contaminação, infecção e administração imprecisa de dose. ⚠ Nunca utilize uma agulha entortada ou danificada.	
2 Verifique o fluxo • Verifique o fluxo de Saxenda® antes da primeira injeção com cada sistema de aplicação novo. Se seu sistema de aplicação Saxenda® já estiver em uso, veja item “3. Selecione sua dose”. • Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre o símbolo de verificação de fluxo (☑).	 Símbolo de verificação de fluxo selecionado

• Segure o sistema de aplicação com a agulha apontada para cima. Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose retorne para 0 (zero). O 0 (zero) deve estar alinhado com o indicador da dose. Uma gota de Saxenda® deve aparecer na ponta da agulha. Uma pequena gota poderá permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada. Se uma gota não aparecer, repita as etapas ”2. Verifique o fluxo” por até 6 vezes. Se ainda não houver nenhuma gota, troque a agulha e repita as etapas mais uma vez. Se mesmo assim nenhuma gota de Saxenda® aparecer, descarte o sistema de aplicação e utilize um novo. ⚠ Sempre se certifique de que uma gota aparece na ponta da agulha antes de utilizar um novo sistema de aplicação pela primeira vez. Isto garante o fluxo correto de Saxenda®. Se nenhuma gota aparecer, não injete Saxenda®, mesmo que o contador de dose possa se mover. Isto pode indicar que a agulha está entupida ou danificada. Se você não verificar o fluxo de Saxenda® antes da primeira injeção com cada sistema de aplicação novo, você pode não receber a dose prescrita e não obter o efeito esperado de Saxenda®.	
3 Selecione sua dose • Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre sua dose (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg). Se você selecionar a dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose. O sistema de aplicação pode selecionar doses de até 3,0 mg, no máximo. O seletor de dose altera a dose. Apenas o contador e o indicador de dose mostram quantos mg você selecionou por dose. Você pode selecionar até 3,0 mg por dose. No caso de seu sistema de aplicação conter menos que 3,0 mg, o contador de dose para antes que 3,0 seja exibido. O seletor de dose faz um clique diferente quando girado para frente, para trás ou se passa o número de mg restante. Não conte os cliques do sistema de aplicação. ⚠ Sempre utilize o contador de dose e o indicador de dose para ver quantos mg você selecionou antes de injetar Saxenda®. Não conte os cliques do sistema de aplicação. Não utilize a escala do sistema de aplicação. Ela mostra apenas a quantidade aproximada de Saxenda® que resta em seu	

sistema de aplicação. Apenas doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg podem ser selecionadas com o seletor de dose. A dose selecionada deve estar precisamente alinhada com o indicador de dose para garantir que você receberá a dose correta.	
Quanto resta de Saxenda®? A escala do sistema de aplicação mostra aproximadamente quanto de Saxenda® resta no sistema de aplicação.	 A Aproximadamente o quanto resta de Saxenda®
Para verificar precisamente a quantidade de Saxenda® que resta, utilize o contador de dose: Gire o seletor de dose até que o contador de dose pare. Se o contador de dose exibir 3,0, isso significa que restam pelo menos 3,0 mg em seu sistema de aplicação. Se o contador de dose parar antes de 3,0 mg, isso significa que não há Saxenda® suficiente para uma dose completa de 3,0 mg. Se você precisar de mais Saxenda® do que a quantidade restante em seu sistema de aplicação Apenas se você foi treinado por seu médico ou enfermeiro, você poderá dividir sua dose entre seu sistema de aplicação atual e um novo. Utilize uma calculadora para planejar as doses conforme instruído por seu médico ou enfermeiro. ⚠ Tome muito cuidado para calcular corretamente. Se você não tiver certeza sobre como dividir sua dose utilizando dois sistemas de aplicação, selecione e injete a dose necessária com um sistema de aplicação novo.	 B Exemplo Contador de dose parado: Restam 2,4 mg
4 Injete sua dose - Insira a agulha em sua pele conforme demonstrado por seu médico ou enfermeiro. - Certifique-se de que você pode ver o contador de dose. Não o cubra com seus dedos. Isto pode interromper a injeção.	 A
Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre 0 (zero). O 0 (zero) deve estar alinhado ao indicador de dose. Então você poderá ouvir ou sentir um clique.	 B

• Mantenha a agulha inserida em sua pele depois que o contador de dose tiver retornado para o 0 (zero) e conte lentamente até 6. • Se a agulha for removida antes, você poderá ver um fluxo de Saxenda® saindo da ponta da agulha. Se isto ocorrer, significa que a dose completa não foi injetada.	
• Retire a agulha de sua pele. Se aparecer um pouco de sangue no local da injeção, pressione suavemente. Não esfregue a área. Você poderá ver uma gota de Saxenda® na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta sua dose. ⚠ Sempre observe o contador de dose para saber quantos mg está injetando. Segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre 0 (zero). Como identificar uma agulha entupida ou danificada? • Se não aparecer o 0 (zero) no contador de dose após pressionar continuamente o botão de aplicação, você pode ter utilizado uma agulha entupida ou danificada. • Neste caso - você não recebeu nada de Saxenda® - mesmo que o contador de dose tenha se movido da dose original que você configurou. O que fazer quando a agulha estiver entupida? Troque a agulha conforme descrito no item “5. Após sua injeção” e repita todas as etapas a partir do item “1. Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova”. Certifique-se de selecionar a dose completa que você precisa. Nunca toque o contador de dose ao injetar. Isto pode interromper a injeção.	
5 Após sua injeção • Direcione a ponta da agulha para a tampa externa da agulha sob uma superfície plana sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha.	

• Assim que a agulha estiver tampada, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente. • Desrosque a agulha e a descarte cuidadosamente.	
• Coloque a tampa em seu sistema de aplicação após cada uso para proteger Saxenda® da luz. Sempre descarte a agulha após cada injeção para garantir injeções seguras e evitar o entupimento da agulha. Se a agulha estiver entupida, você não injetará nada de Saxenda®. Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o sem a agulha rosqueada, conforme instruído por seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. ⚠ Nunca tente colocar a tampa interna da agulha novamente na agulha. Você poderá se ferir com a agulha. ⚠ Sempre retire a agulha de seu sistema de aplicação após cada injeção. Isto pode evitar o entupimento da agulha, contaminação, infecção, vazamento de Saxenda® e administração de dose imprecisa.	
⚠ Informações importantes adicionais • Sempre mantenha seu sistema de aplicação e agulhas fora da vista e alcance de outros, principalmente crianças. • Nunca compartilhe seu sistema de aplicação ou agulhas com outras pessoas. • Os cuidadores devem ser muito cautelosos ao manusear agulhas usadas - para evitar lesões e infecção cruzada.	
Cuidados com seu sistema de aplicação • Nunca deixe o sistema de aplicação no carro ou outro lugar onde possa ficar muito quente ou muito frio. • Não injete Saxenda® que tenha sido congelado. Se você injetar, você poderá não obter o efeito desejado de Saxenda®. • Não exponha seu sistema de aplicação à poeira, sujeira ou líquidos. • Não lave, deixe de molho ou lubrifique seu sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com um detergente suave em um pano úmido. • Não derrube seu sistema de aplicação ou bata contra superfícies duras. Se você derrubar ou suspeitar de algum problema, encaixe uma agulha nova e verifique o fluxo de Saxenda® antes de injetar. • Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação. Uma vez que estiver vazio, ele deve ser descartado. • Não tente consertar seu sistema de aplicação ou desmontá-lo.	

APÊNDICE A

Tabela Suplementar 1. Estudos excluídos após leitura do texto completo

ID	Estudo	Motivo da exclusão
1	Aberle J, Wehrhahn T, Van Gaal L, Le Roux C, Pi-Sunyer X, Wilding J, <i>et al.</i> Effects of treatment with liraglutide 3.0 mg in subjects with BMI < 35 and BMI ≥35 kg/m ² : subgroup analysis of the SCALE Obesity and Prediabetes 56-week trial. <i>Diabetologie und stoffwechsel.</i> 2016;11.	Resumo de congresso com informação disponível em texto completo
2	Al Najim W, Al Najim RT, Kapoor N, Iatroudis G, Dehestani B, Grannell A, <i>et al.</i> Can we use calorie intake and food choice measurements to determine individual variation in weight loss success to liraglutide 3.0 mg A direct method of eating behaviour assessment. <i>Obesity reviews.</i> 2020;21.	Não apresenta desfechos de interesse
3	Alba M, Yee J, Frustaci ME, Samtani MN, Fleck P. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with obesity without type 2 diabetes mellitus: a randomized dose-ranging study. <i>Clinical obesity.</i> 2021;11(2):e12432.	Não especifica pacientes com pré-diabetes
4	Allison K, Chao A, Bruzas M, McAllister C, Jones E, Wadden T, <i>et al.</i> Randomized controlled trial of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder (BED). <i>Obesity (Silver Spring, Md).</i> 2020;28:147-8.	Pacientes com IMC ≤ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC ≥ 35)
5	Al-Najim W, Kapoor N, Mangan A, Dehestani B, Menezes C, Grannell A, <i>et al.</i> The use of direct measures of behaviour to predict weight loss in patients with obesity. <i>Irish journal of medical science.</i> 2019;188:S210-.	Não especifica o IMC
6	Ard J, Cannon A, Lewis CE, Lofton H, Vang Skjøth T, Stevenin B, <i>et al.</i> Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management are similar across races: subgroup analysis across the SCALE and phase II randomized trials. <i>Diabetes, obesity & metabolism.</i> 2016;18(4):430-5.	Pacientes com IMC ≤ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC ≥ 35)
7	Ariel D, Kim SH, Abbasi F, Lamendola CA, Liu A, Reaven GM. Effect of liraglutide administration and a calorie-restricted diet on lipoprotein profile in overweight/obese persons with prediabetes. <i>Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases.</i> 2014;24(12):1317-22.	Não inclui liraglutida 3mg como intervenção
8	Aronne LJ, Klein S, Niswender K, Hollander P, Woo V, Hale PM, <i>et al.</i> Liraglutide improves weight maintenance and weight loss in obese adults without diabetes after diet-induced weight loss: the SCALE TM 56-week randomized study. <i>Obesity.</i> 2011;19:S177.	Pacientes com IMC ≤ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC ≥ 35)
9	Astrup A, Al Hakim M, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Kunesova M, <i>et al.</i> Tolerability and weight loss effects of liraglutide in obese adults: A 104-week randomised trial. <i>Obesity Reviews.</i> 2010;11:41.	Pacientes com IMC ≤ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC ≥ 35)
10	Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, <i>et al.</i> Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. <i>International Journal of Obesity.</i> 2012;36(6):843-54.	Pacientes com IMC ≤ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC ≥ 35)

11	Astrup A, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Kunesova M, Lean MEJ, <i>et al.</i> Liraglutide in obese adults is effective and has acceptable tolerability over 2 years. <i>Obesity reviews</i> . 2011;12:62.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
12	Astrup A, Fujioka K, Violante Ortiz R, Jensen CB, Lillerre SK, O'Neil P. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 Mg in adult overweight and obese weight loss responders without diabetes: results of the 56-week randomised, controlled, scale obesity and prediabetes trial. <i>Obesity facts</i> . 2015;8:42.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
13	Astrup A, Greenway F, Krempf M, Le Roux CW, Vettor R, Shapiro Manning L, <i>et al.</i> Weight loss and associated improvements in cardiometabolic risk factors with liraglutide 3.0 mg in the SCALE Obesity and Prediabetes randomised, double-blind, placebo-controlled 3-year trial. <i>Obesity facts Conference: european obesity summit (EOS): 1st joint congress of EASO and IFSO-EC Gothenburg sweden Conference start: 20160601 Conference end: 20160604 Conference publication: (varpagings)</i> . 2016;9:182.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
14	Astrup A, Greenway F, Krempf M, LeRoux CW, Vettor R, Shapiro Manning L, <i>et al.</i> Weight loss and improvements in cardiometabolic risk factors with liraglutide 3.0 mg: the SCALE obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled 3-year trial. <i>Obesity reviews Conference: 13th international congress on obesity, ICO 2016 Vancouver, BC canada</i> . 2016;17:71.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
15	Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, <i>et al.</i> Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. <i>Lancet (london, england)</i> . 2009;374(9701):1606-16.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
16	Bain SC, O'Neil P, Fujioka K, Violante Ortiz R, Jensen CB, Nzeakor N, <i>et al.</i> Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in adult overweight and obese weight loss responders without diabetes: results of the randomised, double-blind, placebocontrolled 56 week SCALE Obesity and Prediabetes trial. <i>Diabetic medicine Conference: diabetes UK professional conference 2016 Glasgow united kingdom</i> . 2016;33:64.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
17	Batterham RL, Erichsen L, Francisco A, Le Roux CW, McGowan B, Pedersen SD, <i>et al.</i> Efficacy and safety of am833 for weight loss: a dose-finding trial in adults with overweight/obesity. <i>Obesity facts</i> . 2021;14:50-.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
18	Bjorner JB, Brett JH, Meincke HH, Kolotkin RL. The effect of liraglutide 3.0 mg for weight management on HRQoL, as measured by SF-36: 3-year data. <i>Diabetologia</i> . 2016;59(1):S330-.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
19	Bjorner JB, Fujioka K, Le Lay A, Brett J, Kolotkin R. Liraglutide 3.0 mg improves health utilities in weight management compared with placebo. <i>Diabetes</i> . 2015;64:A565-A6.	Não especifica o IMC

20	Blackman A, Foster G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, Claudius B, <i>et al.</i> Improvements in sleep apnea endpoints and quality of life are related to the degree of weight loss: Results from the randomized, double-blind scale sleep apnea trial. <i>Sleep Medicine</i> . 2015;16:S125-S6.	Não especifica o IMC
21	Blackman A, Foster G, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduces severity of obstructive sleep apnea and body weight in obese individuals with moderate or severe disease: Scale sleep apnoea trial. <i>Sleep Medicine</i> . 2015;16:S24.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
22	Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, <i>et al.</i> Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. <i>International journal of obesity</i> (2005). 2016;40(8):1310-9.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
23	Blueher M, Wehrhahn T, Hermansen K, Greenway F, Fujioka K, Donsmark M, <i>et al.</i> Early weight loss with liraglutide 3.0 mg is a good predictor of clinically meaningful weight loss after 56 weeks. <i>Diabetologie und stoffwechsel</i> . 2016;11.	Análise <i>post-hoc</i> agrupada
24	Chao AM, Wadden TA, Walsh OA, Gruber KA, Alamuddin N, Berkowitz RI, <i>et al.</i> Changes in health-related quality of life with intensive behavioural therapy combined with liraglutide 3.0 mg per day. <i>Clinical obesity</i> . 2019;9(6):e12340.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
25	Chao AM, Wadden TA, Walsh OA, Gruber KA, Alamuddin N, Berkowitz RI, <i>et al.</i> Effects of Liraglutide and Behavioral Weight Loss on Food Cravings, Eating Behaviors, and Eating Disorder Psychopathology. <i>Obesity</i> (Silver Spring, Md). 2019;27(12):2005-10.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
26	Collier A, Blackman A, Foster G, Zammit G, Rosenberg R, Wadden T, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduces severity of obstructive sleep apnoea and body weight in obese individuals with moderate or severe disease: Scale sleep apnoea trial. <i>Thorax</i> . 2014;69:A16-A7.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
27	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. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> . 2018;20(3):734-9.	Análise <i>post-hoc</i> agrupada
28	Finer N, Astrup A, Carraro R, Hartvig H, Kunesova M, Lean ME, <i>et al.</i> Liraglutide once daily reduces the prevalence of prediabetes and metabolic syndrome in obese non-diabetic adults over two years. <i>Journal of Diabetes</i> . 2011;3:30.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
29	Finer N, Hakim MA, Astrup A, Harper A, Lean M, Niskanen L, <i>et al.</i> Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, reduces the prevalence of prediabetes in obese subjects over 20 weeks: A randomized placebo-controlled trial. <i>Diabetologia</i> . 2009;52:S11-S2.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
30	Finer N, Lindegaard M, Claudius B, Astrup A. Additional measures to evaluate the effect of liraglutide 3.0 mg on weight loss in obese adults without diabetes: a randomised placebocontrolled trial. <i>Obesity facts</i> . 2012;5:46.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem

		subgrupo com IMC $\geq$ 35)
31	Fujioka K, Greenway FL, Krempf M, Le Roux CW, Vettor R, Manning LS, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight and prediabetes: the scale obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled 3-year trial. Endocrine reviews Conference: 98th annual meeting and expo of the endocrine society, ENDO 2016 United states Conference start: 20160401 Conference end: 20160404. 2016;37(2).	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
32	Fujioka K, Greenway FL, Lau DCW, O'Neil PM, Madsbad S, Lilleore SK, <i>et al.</i> Early weight loss responders to liraglutide 3.0 mg achieved greater weight loss and regression to normoglycemia, and reduced development of T2D, at 3 years versus early non-responders in the scale obesity and prediabetes trial. Endocrine reviews. 2016;37(2).	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
33	Fujioka K, Wilding JPH, Astrup A, Greenway F, Halpern A, Krempf M, <i>et al.</i> Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management in overweight/obese adults: The SCALE obesity and prediabetes trial. Diabetologia. 2014;57(1):S368-S9.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
34	Greenway F, Le Roux C, Lau D, Astrup A, Fujioka K, Halpern A, <i>et al.</i> Additional analyses of the weight-lowering efficacy of liraglutide 3.0 mg in overweight and obese adults: the SCALE obesity and prediabetes randomized trial. Diabetologie und Stoffwechsel. 2015;10(4).	Resumo de congresso com informação disponível em texto completo
35	Halawi H, Khemani D, Eckert D, O'Neill J, Kadouh H, Grothe K, <i>et al.</i> Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2017;2(12):890-9.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
36	Hollander P, Aronne L, Klein S, Niswender K, Jensen CB, Woo V, <i>et al.</i> Diet-induced weight loss and subsequent addition of liraglutide 3.0 mg reduces impaired fasting glucose in overweight/obese adults in the scale maintenance 56-week randomised trial. Journal of diabetes. 2013;5:124.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
37	Kadouh HC, Clark M, Kalsy SA, Graszer KM, Grothe K, Halawi H, <i>et al.</i> A single-center, randomized, placebo-controlled, 16-week trial of effects of liraglutide on weight loss and relationship to change in gastric emptying in obese patients. Gastroenterology. 2017;152(5):S634-S5.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
38	Kadouh HC, Halawi H, Chedid V, Khemani D, Burton D, Eckert DJ, <i>et al.</i> LIRAGLUTIDE TREATMENT MODULATES REGIONAL BODY FAT DISTRIBUTION IN INDIVIDUALS WITH OBESITY. Gastroenterology. 2018;154(6):S-1054.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
39	Kern W, Wehrhahn T, Le Roux C, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, <i>et al.</i> Reduction in the risk of developing type 2 diabetes (T2D) with liraglutide 3.0 mg in people with prediabetes from the SCALE Obesity and Prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetologie und Stoffwechsel. 2016;11.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
40	Klein S, Aronne LJ, Hollander P, Niswender K, Woo V, Hale PM, <i>et al.</i> Effect of liraglutide on cardiovascular (CV) risk factors in adults without diabetes after diet-induced weight loss: the SCALE 56-week randomized study. Obesity (silver spring, md). 2011;19:S177.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem

		subgrupo com IMC $\geq$ 35)
41	Kolotkin R, Manning LS, Meincke HH, Bjorner JB. Improvements in impact of weight on quality of life-lite (Iwqollite) with liraglutide 3.0 mg (LIRA) vs. placebo (PBO) for Weight management: 3-Year data. Diabetes. 2016;65:A69-A70.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
42	Kolotkin R, Shapiro Manning L, Meincke HH, Bjorner JB. Improvements in 'Impact of Weight on Quality of Life-Lite' score with liraglutide 3.0 mg vs placebo for weight management: 3-year data. Diabetologia Conference: 52nd annual meeting of the european association for the study of diabetes, EASD 2016 Germany Conference start: 20160912 Conference end: 20160916. 2016;59(1):S331.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
43	Kolotkin RL, Meincke HJ, Manning LS, Bjorner JB. Impact of weight loss on patient-reported outcomes in the scale obesity and prediabetes trial of liraglutide 3.0 mg as adjunct to a diet and exercise (D&E) programme. Value in health. 2015;18(7):A674-A5.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
44	Kolotkin RL, Smolarz G, Meincke HH, Bjorner JB. Improvement in iwqol-lite-derived health utility score with liraglutide 3.0 mg versus placebo over 3 years in prediabetes. Value in health Conference: ISPOR 21st annual international meeting research Washington, DC united states Conference start: 20160521 Conference end: 20160525 Conference publication: (varpagings). 2016;19(3):A251-A2.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
45	Kolotkin RL, Smolarz G, Meincke HH, Bjorner JB. Improvement in SF-36-derived health utility score with liraglutide 3.0 mg versus placebo over 3 years in prediabetes. Value in health Conference: ISPOR 21st annual international meeting research Washington, DC united states Conference start: 20160521 Conference end: 20160525 Conference publication: (varpagings). 2016;19(3):A251.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
46	Krempf M, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Lau DC, <i>et al.</i> Additional analyses of the weight-lowering efficacy of liraglutide 3.0 Mg in overweight and obese adults: The scale obesity and prediabetes randomised trial. Obesity Facts. 2015;8:210.	Resumo de congresso com informação disponível em texto completo
47	Krempf M, Astrup A, Le Roux C, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in overweight/obese adults: The SCALE obesity and prediabetes randomised trial. Diabetologia. 2014;57(1):S368.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
48	Lau DC, Astrup A, Fujioka K, Greenway FL, Halpern A, Krempf M, <i>et al.</i> Safety and tolerability of liraglutide 3.0 mg in overweight and obese adults: the scale obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled 56-week trial. Endocrine Reviews. 2014;35.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)

49	Lau DC, Davies M, Pi-Sunyer FX, Wilding J, Manning LS, Jensen CB, <i>et al.</i> Hypoglycemia reported with liraglutide 3.0 mg in overweight and obese adults with and without prediabetes: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled 56-week scale obesity and prediabetes trial. Endocrine reviews Conference: 97th annual meeting and expo of the endocrine society, ENDO 2015 United states Conference start: 20150305 Conference end: 20150308. 2015;36.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
50	Lau DC, Fujioka K, Astrup A, Greenway F, Halpern A, Krempf M, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 Mg reduces body weight and improves HRQoL in overweight or obese adults without diabetes: Scale obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo controlled, 56-week trial. Obesity Facts. 2015;8:185.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
51	Lau DC, Greenway F, Fujioka K, Astrup A, Halpern A, Krempf M, <i>et al.</i> Additional analyses of the weight-lowering efficacy of liraglutide 3.0 mg in adults with overweight and obesity: The SCALE obesity and prediabetes randomized trial. Canadian Journal of Diabetes. 2015;39:S48.	Resumo de congresso com informação disponível em texto completo
52	Lau DC, Krempf M, Astrup A, Le Roux CW, Fujioka K, Greenway F, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight/obesity: The SCALE obesity and prediabetes randomised trial. Canadian Journal of Diabetes. 2015;39:S48-S9.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
53	Lau DCW, Blueher M, Van Gaal L, Rubino DM, Guerrero G, Manning LS, <i>et al.</i> Characteristics of individuals developing type 2 diabetes in the scale obesity and prediabetes randomized, double-blind, liraglutide vs. placebo trial. Diabetes. 2016;65:A510-.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
54	Lau DCW, Fujioka K, Greenway F, O'Neil P, Wilding JPH, Jacobsen PB, <i>et al.</i> Early weight loss responders to liraglutide 3.0 Mg had greater weight loss, regression to normoglycaemia, and reduced T2D development at 3 years Vs early non-responders: SCALE obesity and prediabetes. Obesity reviews. 2016;17:68-9.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
55	Le Roux C, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau D, Van Gaal L, <i>et al.</i> Reduced risk of developing type 2 diabetes (T2D) with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from the SCALE obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled 3-year trial. Obesity Reviews. 2016;17:71.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
56	Le Roux C, Astrup A, Fujioka K, Greenway FL, Halpern A, Krempf M, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg improves body weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese adults without diabetes: The scale obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled 56-week trial. Endocrine Reviews. 2014;35.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
57	Le Roux C, Lau DCW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, <i>et al.</i> Safety and tolerability of liraglutide 3.0 mg in overweight and obese adults: The SCALE obesity and prediabetes randomised trial. Diabetologia. 2014;57(1):S338.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
58	Le Roux C, Lau DCW, Fujioka K, Caterson ID, Cancino AP, Jensen CB, <i>et al.</i> The impact of gastrointestinal adverse events on weight loss with liraglutide 3.0 mg as adjunct to a diet and exercise programme. Diabetologia. 2015;58(1):S311.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)

59	Le Roux CW, Astrup A, Greenway F, Krempf M, Vettor R, Shapiro Manning L, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors: SCALE obesity and prediabetes randomised, double-blind, placebo-controlled 3-year trial. <i>Diabetologia</i> . 2016;59(1):S329-.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
60	Le Roux CW, Lau DCW, Fujioka K, Greenway F, Wilding JPH, Jacobsen PB, <i>et al.</i> Early weight loss responders to liraglutide 3.0mg had greater weight loss, regression to normoglycaemia, and reduced Type 2 diabetes development at three years vs early non-responders: SCALE Obesity and Prediabetes. <i>Diabetic medicine</i> . 2017;34:57-.	Não especifica o IMC
61	Le Roux CW, Wharton S, Lilleøre SK, Jepsen CH, Aronne LJ. Early responders to liraglutide 3.0mg as adjunct to diet and exercise from the SCALE. <i>Diabetic Medicine</i> . 2018;35:109.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
62	Lean ME, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, <i>et al.</i> Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. <i>International journal of obesity</i> (2005). 2014;38(5):689-97.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
63	Lean MEJ, Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, <i>et al.</i> Incidence and effects of nausea on weight loss and quality of life with the GLP-1 analogue liraglutide: a 52-week randomised trial. <i>Obesity reviews</i> . 2011;12:36.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
64	Lean MEJ, Astrup A, Hakim MA, Carraro R, Finer N, Kunesova M, <i>et al.</i> Sustained weight loss and acceptable tolerability with the GLP-1 analogue liraglutide in obese non-diabetic adults: A 2-year randomized trial. <i>Obesity</i> . 2010;18:S153.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
65	Liutkus JF, Fujioka K, Astrup A, Greenway F, Halpern A, Krempf M, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves health-related quality of life (HRQoL) in overweight or obese adults without diabetes: The SCALE obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled, 56-week trial. <i>Canadian Journal of Diabetes</i> . 2015;39:S36.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
66	Lopes S, Gaultney J, Kurian P, Satylganova A, Smith I, Ivanescu C. Association between body mass index and utility: post hoc analysis of the SCALE Obesity and Prediabetes trial and comparison with data from the Health Survey of England. <i>Obesity reviews</i> . 2020;21.	Não apresenta desfechos de interesse
67	Lundgren JR, Bladbjerg EM, Janus C, Gliemann L, Olsen LM, Juhl CR, <i>et al.</i> Adding exercise to liraglutide treatment in weight loss maintenance abolishes the increase in heart rate seen with liraglutide alone: the s-lite randomized trial. <i>Diabetes</i> . 2020;69.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
68	Lundgren JR, Bladbjerg EM, Janus C, Gliemann L, Olsen LM, Juhl CR, <i>et al.</i> Weight loss-induced improvements of endothelial function and cardiovascular risk factors are maintained with exercise, liraglutide or the combination. <i>Diabetologia</i> . 2020;63:S457.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)

69	Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, <i>et al.</i> Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. New England Journal of Medicine. 2021;384(18):1719-30.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
70	Madsbad S, Greenway F, Lau DC, O'Neil P, Wilding JP, Jacobsen PB, <i>et al.</i> Early weight loss responders to liraglutide 3.0 mg achieved greater weight loss and regression to normoglycaemia, and reduced development of T2D at 3 years, versus early nonresponders in the SCALE Obesity and Prediabetes trial. Obesity facts Conference: european obesity summit (EOS): 1st joint congress of EASO and IFSO-EC Gothenburg sweden Conference start: 20160601 Conference end: 20160604 Conference publication: (varpagings). 2016;9:68.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
71	Muratori F, Vignati F, Wharton S, Donnarumma G, Aronne L. Early responders to liraglutide 3.0 mg as adjunct to diet and exercise from the scale maintenance trial. Eating and Weight Disorders. 2018;23(5):705.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
72	Neeland I, Marso SP, Ayers C, Pandey A, Joshi PH. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight/obesity at high cardiovascular risk: a randomized clinical trial. Diabetes. 2021;70.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
73	Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, Lewis B, Oslica R, Francis W, <i>et al.</i> 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. The lancet Diabetes & endocrinology. 2021;9(9):595-605.	CONFIRMAR SE SERÁ EXCLUÍDO MESMO
74	Nexøe-Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H, Agersnap M, Baekdal M, Brønden A, <i>et al.</i> Effects of liraglutide on gallbladder emptying: a randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity. Diabetes, obesity & metabolism. 2018;20(11):2557-64.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
75	Niskanen L, Astrup A, Hakim MA, Carraro R, Finer N, Hartvig H, <i>et al.</i> Liraglutide once daily reduces the prevalence of prediabetes and metabolic syndrome in obese non-diabetic adults: A 2-year randomized trial. Obesity. 2010;18:S56.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
76	O'Neil P, Fujioka K, Ortiz RV, Claudius B, Jensen CB, Astrup A. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in adult overweight and obese weight loss responders without diabetes: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled 56-week scale obesity and prediabetes trial. Endocrine reviews. 2015;36.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
77	O'Neil P, Fujioka K, Violante Ortiz R, Claudius B, Jensen C, Astrup A, <i>et al.</i> Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in adult overweight and obese weight loss responders without diabetes: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled 56-week SCALE Obesity and Prediabetes trial. Diabetologie und stoffwechsel Conference: 50 Jahrestagung der DDG, diabetes kongress 2015 Germany. 2015;10(4).	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
78	Pietiläinen KH, Batterham RL, Erichsen L, Francisco A, Le Roux CW, McGowan B, <i>et al.</i> The effect of AM833 on patient-reported outcomes in individuals with overweight or obesity. Obesity Facts. 2021;14:51.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem

		subgrupo com IMC $\geq$ 35)
79	Pi-Sunyer FX, Astrup A, Fujioka K, Greenway FL, Halpern A, Krempf M, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduces the prevalence of prediabetes and delays onset of type 2 diabetes in overweight and obese adults: Results from scale obesity and prediabetes, a randomized, double-blind and placebo-controlled 56-week trial. <i>Endocrine Reviews</i> . 2014;35.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
80	Pi-Sunyer X, Fujioka K, Le Roux C, Astrup A, Greenway F, Halpern A, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduces the prevalence of prediabetes and delays onset of type 2 diabetes in overweight/obese adults: The SCALE obesity and prediabetes trial. <i>Diabetologia</i> . 2014;57(1):S37.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
81	Proietto J, Le Roux CW, Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F. Efficacy and safety of liraglutide 3.0mg for weight management in overweight and obese adults: the SCALE obesity and prediabetes, a randomised, double-blind and placebo-controlled trial. <i>Obesity research & clinical practice</i> . 2014;8:117.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
82	Rissanen A, Astrup A, Al Hakim M, Kunesova M, Lindegaard M, Rasmussen MF, <i>et al.</i> Weight loss with liraglutide in obese adults is primarily due to reduction in fat tissue: A subgroup analysis of a 20-week randomised placebo-controlled trial. <i>Obesity Reviews</i> . 2010;11:224.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
83	Rubino DM, Shaw Tronieri J, Sugimoto D, Lund MT, Satylganova A, Zeuthen N, <i>et al.</i> Effect of weight loss on physical function measured by the 6-minute walking distance test in individuals with obesity: results from the SCALE IBT trial of liraglutide 3.0 mg. <i>Obesity facts</i> . 2019;12:254-.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
84	Sharma AM, Finer N, Padwal RS, Skjøth TV, Jensen CB, Kushner RF. The efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management are similar across baseline Edmonton obesity staging system (EOSS) categories: Post hoc analysis at 56 weeks. <i>Obesity Reviews</i> . 2016;17:72.	Outro motivo (descrever)
85	Shaw Tronieri J, Wadden T, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Endahl L, <i>et al.</i> Weight loss as determined by adherence to reduced caloric diet, increased physical activity, liraglutide 3.0 mg and placebo: a sub-analysis of the SCALE IBT Trial. <i>Obesity facts</i> . 2019;12:253-.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
86	Shaw Tronieri J, Wadden T, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Endahl L, <i>et al.</i> Weight loss with liraglutide 3.0 mg versus placebo for individuals who adhere to the trial drug: a secondary analysis from SCALE IBT. <i>Obesity facts</i> . 2019;12:254-5.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
87	Torekov SS, Janus C, Lundgren J, Jensen SBK, Juhl CR, Blond MB, <i>et al.</i> Superior effect of 1-year treatment with GLP-1 receptor agonist and exercise on weight loss maintenance and body composition after a very low-calorie diet: The S-LITE trial. <i>Diabetologia</i> . 2020;63:S292.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
88	van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. <i>International journal of obesity (2005)</i> . 2014;38(6):784-93.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)

89	Van Gaal L, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DC, Ortiz RV, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg reduced the risk of developing type 2 diabetes and decreased body weight in the SCALE Obesity and Prediabetes randomised, double-blind, placebocontrolled trial. <i>Obesity Facts</i> . 2016;9:182.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
90	Van Gaal L, LeRoux C, Pi-Sunyer X, Wilding JPH, Lilleøre SK, Claudius B, <i>et al.</i> Effects of treatment with liraglutide 3.0 mg in subjects with BMI <35 and BMI $\geq$ 35 kg/m ² : Subgroup analysis of the SCALE obesity and prediabetes 56-week trial. <i>Obesity Reviews</i> . 2016;17:75.	Resumo de congresso com informação disponível em texto completo
91	Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Udden Hemmingsson J, Claudius B, Svendsen CB, Bays H. Liraglutide 3.0 Mg: weight-loss dependent and independent effects. <i>Obesity facts</i> . 2015;8:41-2.	Análise <i>post-hoc</i> agrupada
92	Vettor R, Le Roux C, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau D, <i>et al.</i> Reduction in the risk of developing type 2 diabetes with liraglutide 3.0 mg in people with prediabetes from the SCALE Obesity and Prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Italian Journal of Medicine</i> . 2016;10:121.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
93	Wadden TA, Auerbach P, Endahl L, Shaw Tronieri J, Skovgaard D, Sugimoto D, <i>et al.</i> Outcomes in early responders achieving $\geq$ 5% weight loss at 16 weeks with liraglutide 3.0 mg as an adjunct to intensive behaviour therapy (IBT) in individuals with obesity in the SCALE IBT trial. <i>Obesity facts</i> . 2019;12:255-.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
94	Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, <i>et al.</i> Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. <i>International journal of obesity (2005)</i> . 2013;37(11):1443-51.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
95	Wadden TA, Shaw Tronieri J, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg as an adjunct to intensive behaviour therapy in individuals with obesity: SCALE IBT 56-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Obesity facts</i> . 2019;12:43-4.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
96	Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: the SCALE IBT Randomized Controlled Trial. <i>Obesity (Silver Spring, Md)</i> . 2020;28(3):529-36.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
97	Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, <i>et al.</i> Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: a Randomized Controlled Trial. <i>Obesity (Silver Spring, Md)</i> . 2019;27(1):75-86.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
98	Wharton S, Lilleøre SK, Jepsen CH, Aronne L. Early responders to liraglutide 3.0 mg as adjunct to diet and exercise from the scale maintenance trial. <i>Obesity facts</i> . 2017.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
99	Wilding J, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Krempf M, Lau D, <i>et al.</i> In overweight and obese adults, liraglutide 3.0mg reduces the prevalence of prediabetes and delays the onset of Type 2 diabetes: SCALE obesity and prediabetes trial. <i>Diabetic medicine</i> . 2015;32:71.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)

100	Wilding J, Astrup A, Fujioka K, Greenway FL, Halpern A, Krempf M, <i>et al.</i> Liraglutide 3.0 mg improves insulin secretion and action in overweight and obese adults without diabetes: results from scale obesity and prediabetes, a randomized, double-blind and placebo-controlled 56-week trial. Endocrine reviews Conference: 96th annual meeting and expo of the endocrine society, ENDO 2014 Chicago, IL united states Conference start: 20140621 Conference end: 20140624 Conference publication: (varpagings). 2014;35.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
101	Wilding J, Lau D, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Krempf M, <i>et al.</i> Safety and tolerability of liraglutide 3.0mg following 56 weeks of randomised treatment in overweight and obese adults: SCALE obesity and pre-diabetes trial. Diabetic Medicine. 2015;32:70.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
102	Wilding JP, Pi-Sunyer X, Van Gaal L, Le Roux CW, Lilleore SK, Greenway F. Liraglutide 3.0 mg in obese/overweight adults with or without prediabetes with baseline BMI <35 vs >35 kg/m ² in the SCALE Obesity and Prediabetes 56-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Obesity facts Conference: european obesity summit (EOS): 1st joint congress of EASO and IFSO-EC Gothenburg sweden Conference start: 20160601 Conference end: 20160604 Conference publication: (varpagings). 2016;9:70.	Baixa prevalencia de prediabetes
103	Wilding JPH, Bluher M, Hermansen K, Greenway F, Fujioka K, Claudius B, <i>et al.</i> Early weight loss responders to liraglutide 3.0 mg in the scale obesity and prediabetes trial achieve greater reversal of prediabetes than placebo. Diabetes. 2015;64:A568.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
104	Wilding JPH, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, O'Neil P, Jacobsen PB, <i>et al.</i> Greater weight loss and regression to normoglycaemia, and reduced risk of T2D, at 3 years in early weight loss responders to liraglutide 3.0 mg vs early non-responders. Diabetologia. 2016;59(1):S330-.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
105	Wilding JPH, Hermansen K, Greenway F, Fujioka K, Donsmark M, Nzeakor N, <i>et al.</i> Early weight loss with liraglutide 3.0 mg is a good predictor of clinically meaningful weight loss after 56 weeks. Diabetic Medicine. 2016;33:83.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
106	Wilding, Astrup, Fujioka, Greenway, Halpern, Krempf, <i>et al.</i> Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management in overweight and obese adults: The scale™ obesity and prediabetes, a randomised, doubleblind and placebo-controlled trial. Obesity Facts. 2014;7:15.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
107	Wittert G, Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A. Liraglutide 3.0mg improves body weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese adults without diabetes: the SCALE Obesity and Prediabetes randomised, double-blind, placebo-controlled 56-week trial. Obesity research & clinical practice. 2014;8:118.	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem subgrupo com IMC $\geq$ 35)
108	Woo VC, Hollander PA, Niswender KD, Klein S, Aronne LJ, Jensen CB, <i>et al.</i> Liraglutide promotes weight maintenance and additional weight loss in obese	Pacientes com IMC $\leq$ 35 incluídos nas análises (sem

	adults without diabetes after diet-induced weight loss: the SCALETM 56-week randomised study. Diabetologia. 2011;54:S39.	subgrupo com IMC ≥ 35)
--	--	------------------------

APÊNDICE B

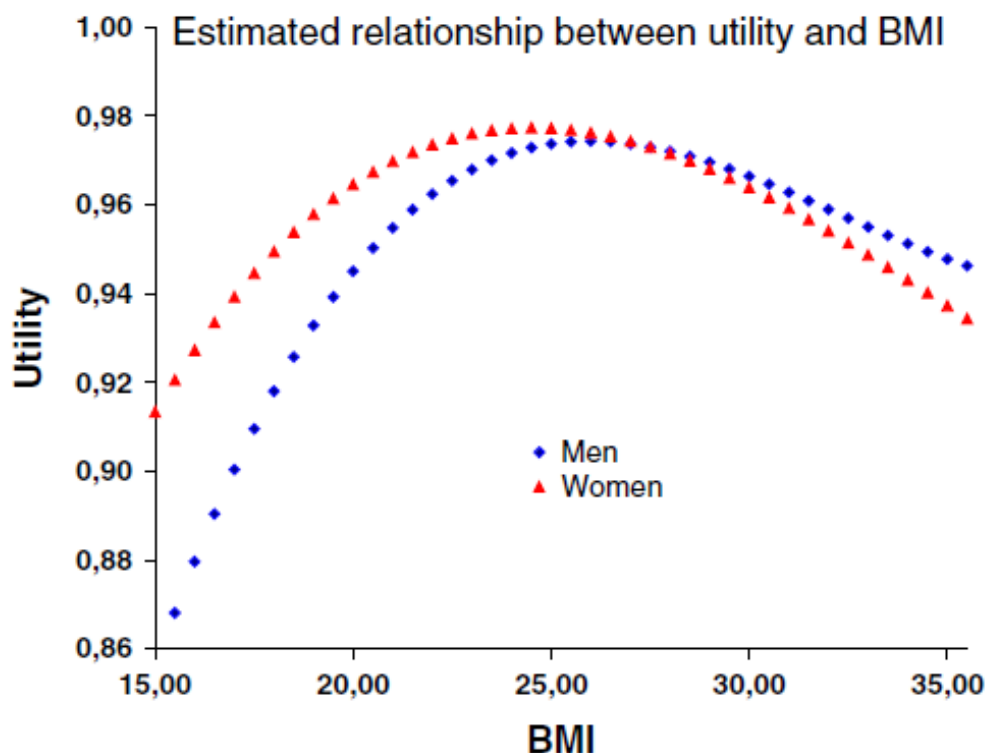
Utilidade basal por IMC e idade

Os valores de utilidade basais no modelo foram derivados de uma análise de um estudo de base populacional do Reino Unido e foram dependentes da idade e nível de IMC do modelo. Os valores de utilidade basais foram ajustados para decrementos relacionados a complicações da obesidade modeladas (isto é, DM2, IAM, AVC). Decrementos de utilidade relacionados a eventos e a estados de saúde foram aplicados à utilidade basal dependente de IMC e idade.

A utilidade basal foi estimada usando um processo de duas etapas: (1) estimação de valores de utilidade dependentes de IMC; (2) aplicação de coeficientes específicos por idade.

Søltøft *et al.* (2009) analisou as avaliações de EQ-5D de 14.416 indivíduos do Reino Unido, com idade ≥ 18 anos no *2003 Health Survey for England* em relação ao IMC utilizando regressão linear múltipla¹⁶⁷. Os autores apresentaram uma análise ajustada pela presença de complicações da obesidade (DM2, problemas cardíacos, respiratórios, musculoesqueléticos e câncer) e idade; então, a utilidade basal dependente de idade e IMC pode ser aplicada no modelo livre de complicações adicionais da obesidade. O uso desta análise permite uma separação do efeito das complicações do efeito puro de aumento de peso e permite que decrementos na QVRS específicos para cada complicação sejam adicionados aos estados de saúde e eventos do modelo. A Figura 35 ilustra a relação entre IMC e escores de EQ-5D após controle por fatores de confusão no estudo de Søltøft *et al.* (2009)¹⁶⁷.

Figura Suplementar 1. Relação estimada entre utilidade e IMC



Nota: Linha pontilhada azul representa curva de utilidade em função do IMC para homens. Linha pontilhada vermelha representa curva de utilidade em função do IMC para mulheres. BMI, body mass index (IMC, índice de massa corporal); Utility, utilidade.

Søltøft *et al.* (2009) apresentou os coeficientes para uma função polinomial de terceira ordem para relação entre utilidade e IMC¹⁶⁷. Entretanto, os resultados da regressão foram apresentados com quatro pontos decimais, e durante a implementação no modelo, notou-se que a função polinomial de terceira ordem não poderia ser estimada com precisão usando esses coeficientes (ou seja, não havia decimais suficientes para os coeficientes de IMC³). Assim, uma reestimação das funções polinomiais foi necessária, baseada nos valores digitalizados da figura acima. Os coeficientes reestimados estão apresentados na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, ao lado dos coeficientes apresentados por Søltøft *et al.* (2009)¹⁶⁷.

Tabela Suplementar 2. Função polinomial reestimada para valores de utilidade (EQ-5D) por IMC entre 15-35kg/m²

Parâmetro	Homens		Mulheres	
	Coeficientes reestimados	Coeficiente reportado por Søltoft <i>et al.</i>	Coeficientes reestimados	Coeficiente reportado por Søltoft <i>et al.</i>
Constante	-0,0206	-0,0228	0,4018	0,4010
IMC	0,0986	0,0990	0,0570	0,0572
IMC²	-0,0032	-0,0032	-0,0018	-0,0018
IMC³	0,00003	0,0000	0,00002	0,0000

Nota: IMC, índice de massa corporal.

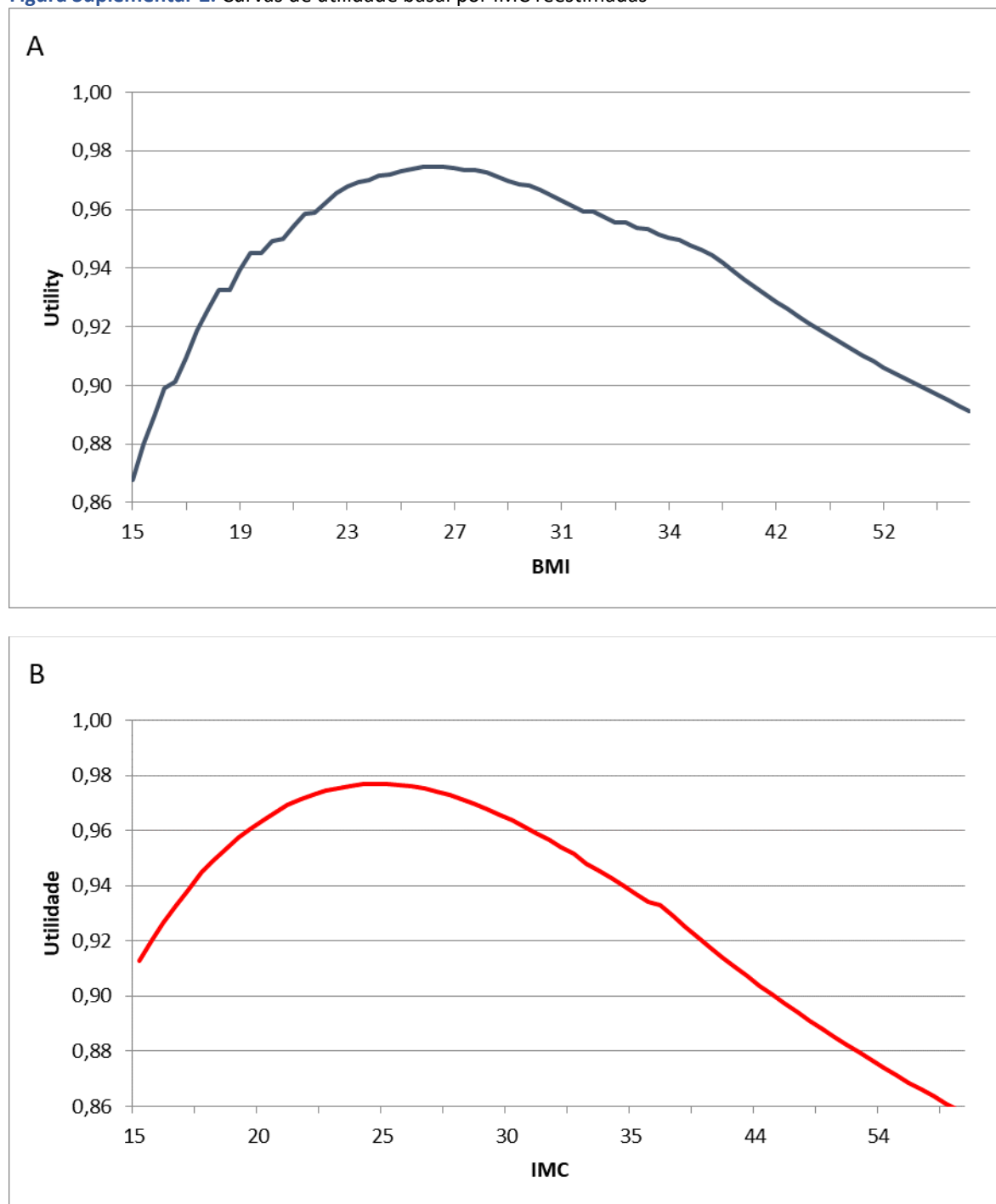
Uma limitação importante do estudo é que os valores de EQ-5D estavam disponíveis apenas até um nível de IMC de 35kg/m². Além desse nível uma extrapolação logarítmica em função do IMC dos valores apresentados por Søltoft *et al.* (2009)¹⁶⁷ foi conduzida. Os coeficientes estimados estão apresentados na Tabela Suplementar 3, separados para homens e mulheres. Os valores de EQ-5D recalculados e extrapolados estão ilustrados na Figura Suplementar 2.

Tabela Suplementar 3. Coeficientes da função logarítmica para utilidade correspondente aos níveis de IMC acima de 35kg/m²

Parâmetro	Homens	Mulheres
Constante	-0,105431	-0,147297
IMC	1,323834	1,462846

Nota: IMC, índice de massa corporal.

Figura Suplementar 2. Curvas de utilidade basal por IMC reestimadas



Nota: A. Homens. B. Mulheres. IMC, índice de massa corporal.

Então os valores de utilidade dependentes de IMC estimados a partir dos dados de Søltoft *et al.* (2009) foram ajustados por idade utilizando os coeficientes específicos por idade reportados na mesma publicação¹⁶⁷ (Tabela Suplementar 4).

Tabela Suplementar 4. Coeficientes para ajuste de utilidade basal dependente de IMC em função da idade¹⁶⁷

Idade	Homens	Mulheres
18-24	0,0287	0,0055
25-34	0	0
35-44	-0,0028	-0,0213
45-54	-0,0081	-0,0336
55-64	-0,0430	-0,0425
65-74	-0,0223	-0,0619
≥ 75	-0,0565	-0,0754

Nota: IMC, índice de massa corporal.

APÊNDICE C

Tabela Suplementar 5. Custo de monitoramento da obesidade

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Consultas multidisciplinares				
<i>Endocrinologista</i>	03.01.01.007-2	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00
<i>Médico de família</i>	03.01.01.006-4	12	R\$ -	R\$ -
<i>Enfermeira</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Profissional de educação física</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Nutricionista</i>	03.01.05.015-5	12	R\$ -	R\$ -
<i>Psicólogo</i>	03.01.08.017-8	12	R\$ 2,55	R\$ 30,60
<i>Psiquiatra</i>	03.01.01.007-2	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00
<i>Fisioterapeuta</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Fonoaudiólogo</i>	03.01.01.007-2	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00
<i>Nutrólogo</i>	03.01.01.007-2	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00
<i>Dentista</i>	03.01.01.015-3	12	R\$ -	R\$ -
<i>Cirurgião dentista</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Assistente social</i>	03.01.08.020-8	12	R\$ -	R\$ -
Avaliações clínicas				
<i>Frequência cardíaca</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Pressão arterial sistêmica</i>	03.01.10.003-9	12	R\$ -	R\$ -
<i>IMC</i>	-	1	R\$ -	R\$ -
Exames laboratoriais				
<i>Glicose sanguínea</i>	02.02.01.047-3	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
<i>Hemoglobina glicada</i>	02.02.01.050-3	1	R\$ 7,86	R\$ 7,86
<i>Colesterol total</i>	02.02.01.029-5	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
<i>HDL</i>	02.02.01.027-9	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
<i>LDL</i>	02.02.01.028-7	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
<i>Triglicerídeos</i>	02.02.01.067-8	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
<i>Exame coprológico funcional</i>	02.02.04.003-8	1	R\$ 3,04	R\$ 3,04
<i>Exame de urina</i>	02.02.05.001-7	1	R\$ 3,70	R\$ 3,70
Total				R\$ 539,43

Nota: Procedimentos e profissionais listados para avaliação e acompanhamento de pacientes com obesidade de acordo com PCTD de Sobrepeso e Obesidade (2020) ⁹⁸. Para profissionais/avaliações e exames com código e frequência zerados não foram identificados códigos de reembolso específicos, com custo não incluído na estimativa.

Tabela Suplementar 6. Custo anual pré-diabéticos

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Consulta na atenção primária	03.01.01.006-4	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hemoglobina glicada	02.02.01.050-3	1	R\$ 7,86	R\$ 7,86
Glicose sanguínea	02.02.01.047-3	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Total				R\$ 9,71

Nota: Exames e frequência recomendada de acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2¹⁸⁰.

Tabela Suplementar 7. Custo anual diabetes mellitus tipo 2

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Hemoglobina glicada	02.02.01.050-3	2	R\$ 7,86	R\$ 15,72
Glicose sanguínea	02.02.01.047-3	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70
HDL	02.02.01.027-9	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
LDL	02.02.01.028-7	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Colesterol total	02.02.01.029-5	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Triglicerídeos	02.02.01.067-8	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Creatinina	02.02.01.031-7	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Testes de proteínas na urina	02.02.05.011-4	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04
Exame de fundoscopia (oftalmoscopia)	02.11.06.010-0	1	R\$ 3,37	R\$ 3,37
Vitamina B12	02.02.01.070-8	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24
Consulta na atenção primária	03.01.01.006-4	Não definido	R\$ 0,00	-
Total				R\$ 54,30

Nota: Exames e frequência recomendada de acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2¹⁸⁰.

Tabela Suplementar 8. Custo manejo pré-operatório cirurgia bariátrica

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Acompanhamento pré-cirurgia bariátrica por equipe multidisciplinar	03.01.12.008-0	1	R\$ 40,00	R\$ 40,00
Raio X de tórax	02.04.03.017-0	1	R\$ 6,88	R\$ 6,88
ECG (electrocardiograma)	02.11.02.003-6	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15
Ultrassom de Abdômen Total	02.05.02.004-6	1	R\$ 37,95	R\$ 37,95
Esofagogastroduodenoscopia	02.09.01.003-7	1	R\$ 48,16	R\$ 48,16
Hemograma completo	02.02.02.038-0	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11
Contagem de plaquetas	02.02.02.002-9	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73

Tempo da Protrombina	02.02.02.014-2	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP ativada)	02.02.02.013-4	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77
Creatinina	02.02.01.031-7	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Sódio	02.02.01.063-5	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Potássio	02.02.01.060-0	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Bilirrubina	02.02.01.020-1	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Glicose sanguínea	02.02.01.047-3	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	02.02.01.064-3	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	02.02.01.065-1	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Gama-Glutamil Transferase (Gama GT)	02.02.01.046-5	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Ácido úrico	02.02.01.012-0	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Cálcio ionizável	02.02.01.022-8	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Cloreto	02.02.01.026-0	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Ferro plasmático	02.02.01.039-2	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Fosfatase alcalina	02.02.01.042-2	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Ureia	02.02.01.069-4	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Magnésio	02.02.01.056-2	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
T4	02.02.06.037-3	1	R\$ 8,76	R\$ 8,76
TSH	02.02.06.025-0	1	R\$ 8,96	R\$ 8,96
Colesterol total	02.02.01.029-5	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
HDL	02.02.01.027-9	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Triglicerídeos	02.02.01.067-8	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Curva glicêmica	02.02.01.004-0	1	R\$ 3,63	R\$ 3,63
Hemoglobina glicada	02.02.01.050-3	1	R\$ 7,86	R\$ 7,86
Sorologia HIV	02.02.03.030-0	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Sorologia Hepatite C	02.02.03.067-9	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55
Sorologia Hepatite B	02.02.03.097-0 + 02.02.03.089-0	1	R\$ 37,10	R\$ 37,10
Espirometria	02.11.08.005-5	1	R\$ 6,36	R\$ 6,36
Ferritina	02.02.01.038-4	1	R\$ 15,59	R\$ 15,59
Vitamina B12	02.02.01.070-8	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24
Vitamina D	02.02.01.076-7	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24
Total				R\$ 343,17

Nota: Procedimentos e frequência recomendada: Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia¹⁷⁸.

Tabela Suplementar 9. Custo manejo pós-operatório cirurgia bariátrica

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Acompanhamento pós-cirurgia bariátrica por equipe multidisciplinar	03.01.12.005-6	8	R\$ 40,00	R\$ 320,00
Hemograma completo	02.02.02.038-0	5	R\$ 4,11	R\$ 20,55
Proteínas (total e fracionadas)	02.02.01.062-7	5	R\$ 1,85	R\$ 9,25
Zinco	02.02.07.035-2	5	R\$ 15,65	R\$ 78,25
Colesterol total	02.02.01.029-5	5	R\$ 1,85	R\$ 9,25
HDL	02.02.01.027-9	5	R\$ 3,51	R\$ 17,55
LDL	02.02.01.028-7	5	R\$ 3,51	R\$ 17,55
Triglicerídeos	02.02.01.067-8	5	R\$ 3,51	R\$ 17,55
Ferritina	02.02.01.038-4	5	R\$ 15,59	R\$ 77,95
Vitamina B12	02.02.01.070-8	5	R\$ 15,24	R\$ 76,20
Folato	02.02.01.040-6	5	R\$ 15,65	R\$ 78,25
Vitamina D	02.02.01.076-7	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24
Total				R\$ 965,94

Nota: Procedimentos e frequência recomendada: Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia¹⁷⁸.