



Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2

Dossiê SUS

Documento principal

Versão do Relatório
18/12/2024

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2

Elaborado por MAPESolutions em suporte à apresentação da Liraglutida conforme solicitação da Abeso.

18 DE DEZEMBRO DE 2024

Barbosa, Myrianne

Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 / Myrianne Gilsara Soares e Barbosa, Marcelo Eide Nita, Tayná Bandeira, Thiago Godoy, Lilian Reinaldi Pirozi – São Paulo: 202 (ano).

115 p.

Parecer Técnico-Científico – MAPESolutions.

1. Obesidade. 2. Liraglutida. 3. Diabetes Mellitus Tipo 2. I. Nita, Marcelo.
II. Bandeira, Tayná. III. MAPESolutions. IV. Liraglutida 1,8mg para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Percentual de adultos com obesidade no Brasil de 2008 a 2019.....	27
Figura 2. Algoritmo de tratamento do sobrepeso e obesidade no SUS.....	31
Figura 3. Representação estrutural da Liraglutida.....	32
Figura 4. Sumarização do tratamento não farmacológico do sobrepeso e da obesidade em adultos.	35
Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos.	48
Figura 6. Risco de viés dos ECR's	61
Figura 7. Representação do modelo de Markov.....	91
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística.	98
Figura 9. Gráfico de análise do AIO.	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da obesidade de acordo com o IMC.....	23
Tabela 2. Probabilidades do modelo.	93
Tabela 3. Custos.	94
Tabela 4. Análise de custo-efetividade e razão de custo efetividade incremental.	97
Tabela 5. Projeção da população entre os anos de 2024 e 2028 para o uso da tecnologia.....	100
Tabela 6. <i>Market share</i> de utilização da tecnologia proposta.	100
Tabela 7. <i>Market share</i> de utilização da tecnologia proposta.	101
Tabela 8. Retenção da tecnologia proposta.	101
Tabela 9. Resultado da análise de impacto orçamentário no cenário atual e proposto.....	102

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Cronograma de escalonamento da dose de Liraglutida.	17
Quadro 2. Reações adversas reportadas por adultos, de acordo com o sistema corporal e frequência.	18
Quadro 3. Indicações para a cirurgia bariátrica.	36
Quadro 4. Preço dos medicamentos.	39
Quadro 5. Parecer das agências de ATS internacionais para o uso da Liraglutida.	42
Quadro 6. Acrônimo PICOS	44
Quadro 7. Caracterização dos estudos incluídos.	52
Quadro 8. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0).	56
Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência- GRADE.	86
Quadro 10. Principais características do modelo de análise de custo-efetividade.	90
Quadro 11. Principais características do modelo de análise de custo-efetividade.	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviatura/ Sigla	Significado
AACEA	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
Abeso	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
AE	Avaliação Econômica
AGL	Ácidos Graxos Livres
AIO	Análise do Impacto Orçamentário
APS	Atenção Primária à Saúde
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DAC	Doença Arterial Coronariana
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCR	Doença Renal Crônica
DCV	Doenças Cardiovasculares
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
EC	Ensaio Clínico
ECR	Ensaio Clínico Randomizados
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FC	Frequência Cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
LCZO	Linha de Cuidado de Sobrepeso e Obesidade
MACE	Eventos Cardiovasculares Maiores
MCG	Monitoramento Contínuo de Glicose
MDI	Múltiplas Injeções Diárias de Insulina
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAS	Programa de Acesso a Pacientes
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>

PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PIB	Produto Interno Bruto
PICOS	População, Intervenção, Comparador, Desfechos
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PPARγ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life-Years</i>
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RoB	<i>Risk of bias</i>
RMSSD	Root mean square of successive differences
RMQDS	Raiz média quadrática das diferenças sucessivas
RS	Revisão Sistemática
SDNN	<i>SD of beat-to-beat (NN) intervals</i>
DPIBB	<i>DP dos intervalos batimento a batimento</i>
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TA	Tecido Adiposo
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TAS	Tecido Adiposo Subcutâneo
TAV	Tecido Adiposo Visceral
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
YLDs	<i>Years lived with disability</i>
YLLs	<i>Years of life lost</i>

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	11
2 CONFLITO DE INTERESSE	12
3 RESUMO EXECUTIVO.....	13
4 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
5 CAPACIDADE INSTALADA E PULVERIZAÇÃO DA TECNOLOGIA NO SUS A PARTIR DA ANÁLISE DOS DADOS DO CNES E DO SIGTAP.....	19
6 INTRODUÇÃO.....	22
6.1 Características da doença.....	22
6.2 Mecanismos da lesão tecidual.....	23
6.3 Epidemiologia.....	26
6.4 Tratamento	29
6.5 Tecnologia avaliada	32
6.6 Tecnologias comparadoras.....	34
6.7 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas	37
6.8 Descrição de custos das tecnologias avaliadas	38
6.9 Recomendação das Agências de ATS Internacionais	39
7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	43
7.1 Objetivo	43
7.2 Pergunta de pesquisa.....	43
7.3 Critérios de elegibilidade	44
7.3.1 Critérios de inclusão.....	44
7.3.2 Critérios de exclusão	45
7.4 Fontes de informação e estratégias de busca	45
7.5 Seleção dos estudos.....	45
7.6 Extração de dados.....	46
7.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	46
7.8 Análise dos dados	47
7.9 Avaliação da qualidade da evidência	47
7.10 Resultados.....	47
7.10.2 Caracterização dos estudos incluídos.....	49
7.10.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	55
7.10.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados.	62
7.10.5 Avaliação da qualidade geral da evidência	85
7.11 Discussão.....	87

7.12	Conclusão	88
8	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	89
8.1	Análise de custo efetividade/utilidade	89
8.1.1	Métodos	90
8.1.2	Resultados.....	97
8.1.3	Conclusão.....	98
8.2	Análise de impacto orçamentário	99
8.2.1	Métodos.....	99
8.2.2	Resultados.....	102
8.3.3	Conclusão.....	103
9	RECOMENDAÇÕES FINAIS.....	104
10	REFERÊNCIAS	106
ANEXOS.....		113

1 APRESENTAÇÃO

O presente dossiê fornece uma análise crítica sobre a Liraglutida, abordando suas aplicações para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Este estudo foi encomendado pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) e foi desenvolvido pelo Departamento de Economia da Saúde e Pesquisa de Resultados da MAPESolutions.

A MAPESolutions conduziu o dossiê com base em uma avaliação abrangente de estudos clínicos e análises econômicas conduzidas em escala global. Garantimos a exatidão das informações contidas nesta análise, desde que sejam empregadas restritamente dentro do contexto integral do documento.

Portanto, o objetivo desse dossiê é realizar uma avaliação das evidências científicas pertinentes à eficácia, segurança e relação custo-efetividade da Liraglutida no tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

2 CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

3 RESUMO EXECUTIVO

Pergunta de Pesquisa: Qual é a eficácia e segurança da Liraglutida no tratamento de pacientes com obesidade e diabetes Mellitus tipo 2 comparada a terapia padrão?

População-alvo: Pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

Tecnologia: Liraglutida.

Comparador: Tratamento padrão (atividade física e dieta) ou placebo.

Delineamento de estudos elegíveis: Revisão sistemática com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Processo de busca e análise de evidências científicas: A busca sistemática identificou 754 registros. Depois de remoção de duplicatas; 661 foram considerados relevantes durante a triagem e 648 registros foram excluídas após leitura de título e resumo. Um total de 6 ECR foram incluídos para análise desse dossiê; destes 1 ECR apresentou 2 publicações, o que resultou em 7 artigos identificados.

Evidências clínicas: Os 6 ECR incluídos nesse dossiê avaliaram o uso da Liraglutida nas dosagens de 1,8 mg ou 3,0 mg. A análise desses estudos revela achados significativos. O estudo LEADER demonstrou uma redução importante com o uso da Liraglutida no desfecho primário composto de Eventos Cardiovasculares Maiores (MACE), com uma razão de risco de 0,87 (IC 95%, 0,78-0,97; $p=0,01$), indicando benefícios cardiovasculares além do controle glicêmico. A Liraglutida também mostrou melhor eficácia significativa comparada ao placebo na promoção de perda de peso, com estudos relatando uma perda média de 6,0% do peso corporal. Reduções na circunferência da cintura e no diâmetro sagital abdominal sugerem uma potencial diminuição da gordura visceral, fator de risco importante para complicações cardiometabólicas.

O controle glicêmico melhorou consistentemente nos estudos, com reduções médias de HbA1c de 1,3% com Liraglutida. Além disso, observaram-se melhorias no metabolismo lipídico pós-prandial, com reduções significativas nos níveis de triglicerídeos, quilomícrons e VLDL. Estes achados sugerem que a Liraglutida pode ter efeitos benéficos além do controle glicêmico, potencialmente reduzindo o risco cardiovascular por meio da modulação do metabolismo lipídico.

Alguns estudos levantaram questões sobre os efeitos cardiovasculares da Liraglutida. Observou-se uma redução significativa na pressão arterial sistólica, mas também um aumento na frequência cardíaca (FC) média de 24 horas. A redução na variabilidade da FC e nos parâmetros como desvio padrão dos intervalos batimento a batimento (NN) desvio padrão dos intervalos NN do inglês “*SD of beat-to-beat (NN) intervals*” (SDNN) e raiz média quadrática das diferenças sucessivas, do inglês “*root mean square of successive differences*” (RMSSD) sugere uma diminuição da atividade parassimpática. Além disso, não foram encontradas melhorias significativas na função diastólica com o uso da Liraglutida. A relevância desses achados não é clara, frente à redução de MACE observada no estudo LEADER. O perfil de segurança dela é geralmente aceitável, com eventos adversos gastrointestinais sendo os mais comuns.

Qualidade da evidência: A análise *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) dos desfechos revelou uma qualidade de evidência variável. Para os desfechos primários, como eventos cardiovasculares maiores e mortalidade por todas as causas, a qualidade da evidência foi classificada como moderada. Isso indica que há confiança considerável nos efeitos estimados, embora pesquisas futuras possam ter um impacto importante na nossa confiança na estimativa de efeito e possam mudar a estimativa. Para desfechos secundários, como mudança no peso corporal e efeitos adversos gastrointestinais, a qualidade da evidência foi classificada como baixa, sugerindo que pesquisas adicionais podem ter um impacto importante na confiança da estimativa de efeito e provavelmente mudarão a estimativa.

Avaliação Econômica (AE): A análise econômica reforça a viabilidade da incorporação da Liraglutida, demonstrando uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 22.205 por *Quality-Adjusted Life-Years* (QALY) adicional. Este valor está bem abaixo do limiar sugerido de três vezes o PIB per capita brasileiro (aproximadamente R\$ 120.000), indicando que a Liraglutida 1,8mg pode ser considerada uma intervenção custo-efetiva no contexto do SUS. O ganho incremental de 5,44 QALYs, sendo clinicamente significativo o que reflete uma melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes.

Análise do Impacto Orçamentário (AIO): A AIO projeta um investimento total de R\$ 18.466.821 ao longo de cinco anos. Embora represente um montante considerável, é crucial contextualizar este valor em relação aos potenciais benefícios a longo prazo. A redução das complicações associadas à obesidade pode resultar em economias significativas para o sistema de saúde no futuro. Além disso, o tratamento eficaz da obesidade com Liraglutida pode levar a benefícios socioeconômicos indiretos, como aumento da produtividade e redução de custos

relacionados à incapacidade, fatores que, embora não quantificados diretamente na análise econômica, devem ser considerados na avaliação global do valor da intervenção.

As evidências clínicas e econômicas obtidas neste dossiê aliadas à facilidade de uso da nova tecnologia são favoráveis a incorporação da Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e DM2 no SUS.

4 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Tecnologia: 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 Liraglutida 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.

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683. Araucária/PR. CNPJ: 82.277.955/0001-55.

Fabricante: Novo Nordisk.

Indicação aprovada na Anvisa: Liraglutida 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: 30 kg/m² ou maior (obesidade) ou 27 kg/m² ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglícemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono (Registro Sanitário: 1.1766.0032).

Indicação proposta: Tratamento de pacientes com obesidade (IMC $\geq$ 30 kg/m²) e diabetes mellitus tipo 2.

Posologia e forma de administração: Liraglutida 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 cronograma de escalonamento de dose listado no Quadro 1 deve ser utilizado para todos os pacientes, com o objetivo de melhorar a tolerância gastrointestinal (1).

Quadro 1. Cronograma de escalonamento da dose de Liraglutida 3 mg.

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

Fonte: Elaboração própria.

A dose inicial é de 0,6 mg uma vez ao dia e pode ser aumentada para 3,0 mg uma vez ao dia em incrementos de 0,6 mg com intervalos de pelo menos uma semana para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal. Se o escalonamento para a próxima dose não for tolerado por 2 semanas consecutivas, o tratamento deve ser descontinuado. Doses diárias maiores que 3,0 mg não são recomendadas. O tratamento com Liraglutida 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 (1).

Para adolescentes com idade entre 12 anos 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 tiver sido atingida. Doses diárias maiores que 3,0 mg não são recomendadas. O tratamento com Liraglutida deve ser descontinuado e reavaliado se o paciente não apresentar perda ponderal $\geq 4\%$ do IMC ou Z score após 12 semanas na dose de 3,0 mg/dia ou na dose máxima tolerada (1).

Patente: A tecnologia em questão não possui mais proteção por patente, estando em domínio público para produção e comercialização.

Contraindicações: Liraglutida é contraindicado em pacientes com alergia (hipersensibilidade) a Liraglutida ou a algum dos seus excipientes (1).

Precauções: O uso de Liraglutida não é recomendado em pacientes com insuficiência cardíaca grave, ou problema grave no estômago ou nos intestinos, que resulte no atraso do esvaziamento do estômago (denominado gastroparesia) ou se tiver alguma doença inflamatória do intestino (1). Conforme informações da responsável pelo produto, há pouca experiência com Liraglutida em pacientes com problemas renais e/ou hepáticos (1).

Eventos adversos: As reações adversas gastrointestinais foram as mais frequentes relatadas durante o tratamento com Liraglutida. As reações adversas relatadas por adultos são

apresentadas no Quadro 2, listadas por sistema corporal e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$):

Quadro 2. Reações adversas reportadas por adultos, de acordo com o sistema corporal e frequência.

Sistema corporal	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náusea, vômito, diarreia, constipação
	Comum	Boca seca, dispepsia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal superior, flatulência, eructação, distensão abdominal
	Incomum	Pancreatite***, atraso no esvaziamento gástrico****
Distúrbios metabólicos e Nutricionais	Muito comum	Hipoglicemia*
	Comum	Desidratação
Distúrbios gerais e condições Do local de administração	Comum	Reações no local da injeção, astenia**, fadiga**
	Incomum	Mal-estar**
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Colelitíase***
	Incomum	Colecistite***
Distúrbios do sistema Nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Comum	Tontura**, disgeusia**
Distúrbios cutâneos e Subcutâneos	Incomum	Urticária
Distúrbios cardíacos	Incomum	Taquicardia
Distúrbios renais e urinários	Rara	Insuficiência renal aguda, comprometimento renal
Distúrbios do sistema Imunológico	Rara	Reação anafilática
Distúrbios psíquicos	Comum	Insônia**
Investigações	Comum	Aumento da lipase Aumento da amilase

* Hipoglicemia (baseada em sintomas autorrelatados pelos pacientes e não confirmados por medições da glicemia) relatada em pacientes sem diabetes mellitus tipo 2 tratados com Liraglutida 3 mg em combinação com dieta e exercício. Vide abaixo para informações adicionais.

** Principalmente observado durante os primeiros 3 meses de tratamento.

*** Vide seção "5 na bula. Advertências e Precauções."

**** Estudos clínicos controlados, fase 2, 3a e 3b

Fonte: Adaptado da bula de Liraglutida 3 mg (1)

5 CAPACIDADE INSTALADA E PULVERIZAÇÃO DA TECNOLOGIA NO SUS A PARTIR DA ANÁLISE DOS DADOS DO CNES E DO SIGTAP

A análise da capacidade instalada no Sistema Único de Saúde (SUS) e a pulverização da tecnologia para o tratamento da obesidade, com foco específico na Liraglutida, é essencial para avaliar a viabilidade da implementação dessa tecnologia no contexto do SUS. Este capítulo se apoia nos dados provenientes do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), além de incluir as orientações do Protocolo publicado pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF), bem como o posicionamento atual da Abeso e da SBEM sobre o tratamento farmacológico da obesidade.

Capacidade Instalada no SUS: Análise do CNES

O SUS conta com 64 centros habilitados para assistência de alta complexidade ao indivíduo com obesidade, conforme a habilitação 0203, que abrange a assistência a pacientes com obesidade grave e suas comorbidades associadas. Esses centros estão aptos a implementar terapias farmacológicas avançadas, como a Liraglutida, que comprovadamente melhorem o controle do peso e controle glicêmico, com impactos positivos sobre doenças comórbidas frequentemente associadas à obesidade, como diabetes tipo 2, hipertensão, e dislipidemia.

Implementação da Liraglutida no SUS: Protocolo da SES/DF

A Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) publicou um protocolo clínico para o tratamento de obesidade com Liraglutida, abordando o manejo da obesidade grave e suas comorbidades. O protocolo recomenda o início gradual da medicação, com dose inicial de 0,6 mg/dia, podendo ser aumentada até 3 mg/dia, a fim de maximizar a eficácia terapêutica enquanto minimiza os efeitos colaterais.

Posicionamento de Especialistas: Tratamento Farmacológico da Obesidade

De acordo com a atualização 2024 do posicionamento da Abeso e da SBEM, o tratamento farmacológico da obesidade, especialmente em adultos com comorbidades associadas, é uma ferramenta essencial para o manejo da doença. A Abeso e a SBEM reforçam que, além das mudanças no estilo de vida, como dieta e exercício físico, o uso de medicamentos como a Liraglutida é fundamental para o controle da obesidade e a prevenção de comorbidades graves, como diabetes tipo 2, hipertensão arterial, apneia do sono, entre outras.

Essas entidades consideram que a Liraglutida tem mostrado evidências robustas de eficácia, tanto no tratamento da obesidade quanto na melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, além de reduzir os riscos cardiovasculares associados à obesidade. O impacto nas comorbidades, especialmente o controle glicêmico e a redução do risco cardiovascular, torna a Liraglutida uma escolha farmacológica estratégica no tratamento de obesidade em adultos com doenças associadas.

Pulverização da Tecnologia no SUS

A pulverização da tecnologia refere-se à distribuição progressiva da Liraglutida nas unidades habilitadas do SUS, o que deve ocorrer à medida que a demanda por consultas especializadas aumenta. Com base na projeção de crescimento da demanda, espera-se que a adoção da Liraglutida nas unidades habilitadas seja gradual, acompanhando a capacitação de profissionais e a disponibilidade de medicação. A incorporação da Liraglutida deve ser acompanhada de treinamento contínuo das equipes médicas para otimizar o uso da medicação e garantir que os pacientes atendidos sejam os mais adequados para o tratamento.

Considerações sobre os Impactos Econômicos e Operacionais

Do ponto de vista econômico, a introdução da Liraglutida no SUS apresenta impactos significativos, não apenas pela sua eficácia no controle de peso, mas também pela sua capacidade de reduzir custos associados ao tratamento de comorbidades relacionadas à obesidade. A redução de complicações associadas, como diabetes tipo 2, hipertensão e doenças cardiovasculares, pode gerar economias significativas no longo prazo, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

O uso da Liraglutida, ao melhorar o controle glicêmico em pacientes com DM2 e promover a perda de peso sustentada, contribui diretamente para reduzir a demanda por outros tratamentos mais caros, como a terapia insulínica intensiva e as internações hospitalares para manejo de complicações cardiovasculares e metabólicas.

A capacidade instalada no SUS, os dados do CNES e SIGTAP, juntamente com as atualizações do Protocolo SES/DF e o posicionamento das entidades especializadas, bem como o protocolo já instituído no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo fornecem uma base sólida para a incorporação da Liraglutida no SUS. A projeção de aumento da demanda por consultas especializadas em obesidade, associada à necessidade de incorporar tecnologias farmacológicas eficazes, como a Liraglutida, representa um passo importante para o manejo adequado da obesidade e suas comorbidades.

A incorporação gradual e bem planejada da Liraglutida no SUS, respaldada pelas evidências clínicas apresentadas neste PTC e posicionamentos das principais sociedades científicas, pode resultar em benefícios clínicos significativos e gerar impactos econômicos positivos ao longo do tempo. A capacitação das equipes médicas, o monitoramento contínuo dos resultados clínicos e a gestão eficiente dos recursos serão essenciais para garantir que a implementação da tecnologia seja eficaz, segura e sustentável.

6 INTRODUÇÃO

6.1 Características da doença

A obesidade é uma condição crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que pode se manifestar de forma generalizada, localizada ou em órgãos específicos, como gordura ectópica. Esse acúmulo está intimamente associado ao aumento do risco de várias Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), incluindo DM2, Doenças Cardiovasculares (DCV), síndrome metabólica, Doença Renal Crônica (DRC), hiperlipidemia, hipertensão, doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, certos tipos de câncer, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite e depressão. Essas condições não apenas reduzem a qualidade de vida, mas também diminuem a expectativa de vida de indivíduos com obesidade(2). O principal fator que leva ao desenvolvimento da obesidade é o desequilíbrio entre a ingestão de energia (alimentação) e o gasto energético (atividade física), resultando em um excesso de calorias armazenado como gordura corporal (3). Atualmente, a obesidade é oficialmente reconhecida como uma doença pela Classificação Internacional de Doenças (CID), sendo classificada sob o código CID-E66 (4).

As causas da obesidade são multifatoriais, incluem fatores biológicos, genéticos, epigenéticos, comportamentais, ambientais, socioeconômicos e do período gestacional, bem como a interação entre eles. O ambiente obesogênico, caracterizado pela alta disponibilidade, fácil acessibilidade e forte comercialização de alimentos ultraprocessados, também desempenha um papel significativo no aumento global de obesidade (5–7).

Além disso, a obesidade abrange dimensões biológicas, sociais, culturais, comportamentais, de saúde pública e política. Fatores como inatividade física, consumo excessivo de calorias, ambiente intrauterino, uso de medicamentos obesogênicos, status socioeconômico, sono insuficiente, presença de disruptores endócrinos e alterações na microbiota intestinal estão associados ao desenvolvimento da obesidade (8–12). Nos últimos anos, mudanças substanciais nos hábitos alimentares, no comportamento e na prática de atividade física foram observadas em diferentes populações. Quando combinados com os fatores biológicos, esses componentes resultam em mudanças drásticas na composição corporal (13–15).

O diagnóstico da obesidade é estabelecido a partir do cálculo do IMC, que é obtido pela fórmula: peso (kg) / altura² (m²). O IMC serve como um indicador indireto da quantidade de

gordura corporal, sendo uma ferramenta amplamente utilizada por sua simplicidade e praticidade. Para complementar essa avaliação, medidas adicionais, como a circunferência da cintura, podem ser empregadas, uma vez que ajudam a identificar a distribuição de gordura corporal, especialmente a gordura visceral, que está associada a maiores riscos à saúde.

No Brasil, são utilizados os pontos de corte recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que define obesidade quando o IMC é igual ou superior a 30 kg/m² (2). A tabela 1 abaixo apresenta esses critérios em detalhes.

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

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

Fonte:WHO 2024; Purnell 2024, Abeso 2016 (2,3,16)

6.2 Mecanismos da lesão tecidual

Como mencionado anteriormente, a obesidade tem uma etiologia multifatorial que exerce um impacto significativo na saúde humana. Diversos fatores internos e externos ao indivíduo desempenham um papel na modulação da resposta metabólica, contribuindo para o seu desenvolvimento e progressão (17).

No que se refere aos fatores internos (fisiológicos, metabólicos, genéticos), quando há um desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético, o excesso de energia é armazenado como gordura e glicogênio, principalmente no Tecido Adiposo Subcutâneo (TAS) e em alguns órgãos (18). O Tecido Adiposo (TA) é composto por diferentes tipos de depósitos funcionais (19). O Tecido Adiposo Branco (TAB) atua como um órgão endócrino ativo e é o principal local de armazenamento seguro de lipídios, enquanto o Tecido Adiposo Marrom (TAM) gera calor por meio da estimulação β-adrenérgica ou da exposição ao frio, um processo conhecido como termogênese adaptativa(20).

Em humanos, o TAB é classificado em dois principais tipos de depósitos: o Tecido Adiposo Visceral (TAV) e o TAS. Ambos têm sido amplamente estudados devido à sua associação com o desenvolvimento de diversas doenças metabólicas (21). Embora o TAM represente apenas 1%–2% da gordura corporal, ele é crucial para a manutenção da homeostase e exerce efeitos benéficos sobre a glicemia (22).

Pessoas com sobrepeso ou obesidade geralmente apresentam um estado inflamatório crônico de baixo grau, marcado pelo aumento da infiltração de macrófagos no TA (23). Esses macrófagos, principalmente do fenótipo M1 (ou "classicamente ativados"), são recrutados para o tecido, onde liberam citocinas inflamatórias, como *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α), IL-6 e IL-8 (23,24). Embora adipócitos também secretem citocinas anti-inflamatórias (como IL-4, IL-10, IL-13 e IL-19), a obesidade tende a reduzir sua secreção, promovendo um aumento nas adipocinas pró-inflamatórias (25,26).

Além de citocinas, o TA também secreta adipocinas, como leptina, adiponectina, visfatina e resistina, bem como constituintes da matriz extracelular, que regulam diversas vias metabólicas (27,28). O acúmulo excessivo de gordura leva à hiperplasia e hipertrofia do TA, alterando o perfil secretor e os metabólitos liberados, o que influencia o microambiente ao redor (29,30).

A leptina, uma das adipocinas mais abundantes, tem propriedades pró-inflamatórias e sua produção aumenta em conjunto com outros fatores, como o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), inibidor do ativador de plasminogênio-1, resistina, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e proteína quimioatraente de monócitos-1. Por outro lado, a produção de adiponectina, que possui efeitos anti-inflamatórios, diminui com o aumento do peso corporal (31–34).

As citocinas inflamatórias liberadas pelo TA contribuem para o desenvolvimento da síndrome metabólica, um distúrbio caracterizado por intolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade central, dislipidemia e hipertensão – todos fatores de risco para DCV e certos tipos de câncer (29,35). Além disso, o aumento de Ácidos Graxos Livres (AGL) no sangue de indivíduos com obesidade estimula a expressão do fator de crescimento endotelial vascular-A e da vimentina, regulados positivamente pelo *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (PPAR γ), o que está associado à iniciação e crescimento tumoral por meio de mecanismos intrínsecos e extrínsecos da célula (36).

A superexpressão de TNF- α e leptina pode inibir a ativação dos receptores de insulina, induzindo resistência à insulina em tecidos como músculos, fígado, células α das ilhotas

pancreáticas e TA, o que pode eventualmente levar ao desenvolvimento do DM2 (37). A obesidade é o principal fator de risco para esta doença, estando associada a uma série de anormalidades metabólicas que resultam em resistência à insulina. O DM2 é um dos distúrbios metabólicos mais comuns no mundo, sendo causado principalmente por dois fatores: secreção insuficiente de insulina pelas células β do pâncreas e a incapacidade dos tecidos sensíveis à insulina de responder adequadamente a esse hormônio. Para que a homeostase glicêmica seja mantida, é crucial que a liberação de insulina e sua ação nos tecidos sejam precisamente reguladas conforme as demandas metabólicas. Assim, falhas nos mecanismos que controlam tanto a síntese e secreção de insulina quanto a resposta dos tecidos a esse hormônio podem causar desequilíbrios metabólicos, culminando na patogênese do DM2 (38).

O acúmulo excessivo de lipídios também pode ocorrer em tecidos não adiposos, como fígado, músculos, pâncreas, tecido adiposo epicárdico e perivascular. Esse acúmulo leva à hipóxia e disfunção tecidual, além de aumentar a infiltração de macrófagos, o que eleva os níveis de fatores inflamatórios relacionados às DCV (39,40).

Entre os fatores externos que contribuem para a obesidade, a influência do ambiente e o estilo de vida urbano moderno se destacam. A redução da atividade física, seja no ambiente de trabalho, seja no lazer, em que atividades sedentárias, como assistir televisão e usar dispositivos eletrônicos, substituem o exercício físico. Além disso, o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, ricos em calorias, hiperpalatáveis, de custo reduzido e com baixo valor nutricional, também é um fator significativo que potencializa o desenvolvimento da obesidade nesse contexto (41,42). No contexto social, a obesidade está frequentemente associada a populações economicamente desfavorecidas e com menor nível educacional, onde o consumo de alimentos de baixo custo e alta densidade energética é elevado (16).

Além disso, doenças psiquiátricas, como ansiedade e depressão, são comuns entre pacientes com sobrepeso e obesidade, agravando o quadro clínico. Outro fator externo relevante é o uso de medicamentos que podem causar ganho de peso, como glicocorticoides e antidepressivos, especialmente em indivíduos predispostos. A privação de sono também está ligada à obesidade, uma vez que provoca alterações hormonais, como a redução dos níveis de leptina e do hormônio estimulante da tireoide, aumento da grelina e diminuição da tolerância à glicose. Essas mudanças aumentam o apetite e o risco de acúmulo de peso. Além disso, algumas infecções virais, como aquelas causadas por certos tipos de adenovírus, podem estimular enzimas e fatores de transcrição que promovem o acúmulo de triglicerídeos e a diferenciação

de pré-adipócitos em adipócitos maduros, contribuindo para o desenvolvimento da obesidade (16,41).

6.3 Epidemiologia

As estimativas globais para os níveis de sobrepeso e obesidade do Atlas da *World Obesity Federation* em 2023, indicam uma projeção de mais de 4 bilhões de pessoas afetadas até 2035, em comparação com os mais de 2,6 bilhões registrados em 2020. O que representa um aumento de 38% da população mundial em 2020 para mais de 50% em 2035, excluindo crianças com menos de 5 anos de idade. Além disso, a previsão é de que a prevalência da obesidade sozinha aumente de 14% para 24% da população no mesmo período, impactando quase 2 bilhões de adultos, crianças e adolescentes até 2035 (43). O IMC médio da população mundial é de 26,6 kg/m², superando os pontos de corte estabelecidos pela OMS para a eutrofia. Essa tendência é observada também em crianças e adolescentes com idades entre 5 e 19 anos, que apresentam uma prevalência de obesidade de 18% em relação à população total (44).

Em 2019 foi estimada a mortalidade atribuível, anos de vida perdidos ou “*Years of life lost*” (YLLs), anos de vida vividos com incapacidade ou “*Years lived with disability*” (YLDs) e os anos de vida ajustados por incapacidade ou “*Disability-adjusted life years*” (DALYs) para 87 fatores de risco e combinações de fatores de risco, em nível global, regionalmente e para 204 países e territórios. Neste período, o IMC elevado foi apontado como o quinto fator de risco responsável pelas mortes entre as mulheres e o sexto fator de risco para os homens (45).

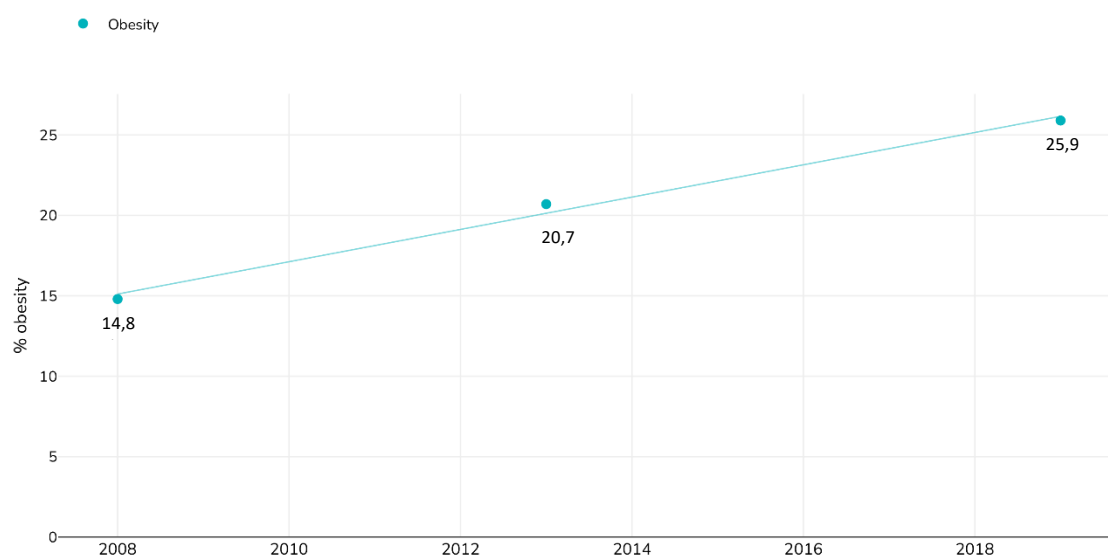
No cenário mundial, as condições de sobrepeso e obesidade contribuíram com 2,8 milhões de mortes e 3,9% de anos de vida perdidos, já nos países de média e alta renda estas condições corresponderam a 1,6 e 0,6 milhões de mortes, respectivamente. Além disso, essas condições estão associadas de forma direta ou indireta aos demais fatores de risco, como pressão alta, dislipidemias, hiperglicemia, inatividade física, tabagismo e etilismo (13,46).

Segundo a OMS, um em cada dez adultos tem diabetes, um em cada três possui HAS, e 65% da população mundial vive em países onde o excesso de peso e a obesidade matam mais pessoas do que a desnutrição (47). Para cada aumento de 5 unidades em um IMC acima de 25 kg/m², a mortalidade geral aumenta em 29%, a mortalidade vascular em 41% e a mortalidade relacionada ao DM2 em 210% (48).

No contexto brasileiro, a prevalência de sobrepeso e obesidade no Brasil aumentou significativamente nas últimas décadas. De acordo com dados do *Global Burden of Disease*, em

2017, a prevalência de obesidade padronizada por idade foi maior entre as mulheres (29,8%) em comparação aos homens (24,6%). No entanto, desde 1990, os homens apresentaram um crescimento mais expressivo na prevalência de obesidade, com um aumento de 244,1%, em contraste com o aumento de 165,7% observado entre as mulheres. Esse aumento na prevalência foi mais acentuado nos estados das regiões Norte e Nordeste do país (49). O Observatório Global da Obesidade revela uma tendência crescente na prevalência de obesidade entre adultos brasileiros ao longo do período de 2008 a 2019 (50). A figura 1, a seguir, ilustra essa evolução, destacando o aumento significativo dos índices de obesidade nesse período.

Figura 1. Percentual de adultos com obesidade no Brasil de 2008 a 2019.



Fonte: Global Obesity Observatory (50).

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, a proporção de pacientes com obesidade na população ≥ 20 anos mais que dobrou entre 2003 e 2019, subindo de 12,2% para 26,8%. Nesse período, a obesidade na mulheres aumentou de 14,5% para 30,2%, enquanto nos homens passou de 9,6% para 22,8%. Em 2019, uma em cada quatro pessoas com 18 anos ou mais estava com obesidade, o que correspondia a aproximadamente 41 milhões de brasileiros. Além disso, o excesso de peso atingia 60,3% da população nessa faixa etária, ou cerca de 96 milhões de pessoas, sendo 62,6% mulheres e 57,5% homens. A prevalência de excesso de peso cresce com a idade, ultrapassando 50% na faixa etária de 25 a 39 anos. Nessa faixa, a proporção de sobrepeso era ligeiramente maior entre os homens (58,3%) do que entre as mulheres (57,0%). Contudo, nas demais faixas etárias, o excesso de peso foi mais prevalente entre as mulheres (51).

Segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2021, nas 27 capitais brasileiras, a frequência de adultos com obesidade foi de 22,4%, sendo semelhante entre mulheres (22,6%) e homens (22,0%). A obesidade entre as mulheres aumentou com a idade até os 64 anos e diminuiu conforme o nível de escolaridade aumentava, com a menor prevalência observada entre aquelas com 12 ou mais anos de estudo (52).

Dados mais recentes dos relatórios de acesso público do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) de 2024 indicam que, em todas as regiões do Brasil, 21,5% da população adulta apresentava obesidade grau I, 8,55% obesidade grau II e 4,53% obesidade grau III (53).

O impacto econômico da epidemia de obesidade também é significativo. Estima-se que, se nenhuma ação for tomada, os custos globais do sobrepeso e da obesidade possam alcançar US\$ 3 trilhões por ano até 2030, e mais de US\$ 18 trilhões até 2060. Além dos impactos negativos gerados na saúde, produtividade e qualidade de vida da população, a obesidade também impõe um grande ônus econômico ao indivíduo, às famílias e nações (54). Em 2014, o impacto econômico global da obesidade foi estimado em US\$ 2,0 trilhões ou 2,8% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial, levando a importância do conhecimento de intervenções efetivas e desenvolvimento e/ou efetivação de políticas públicas para que esses desfechos negativos sejam reduzidos à nível populacional (55).

Em 2018, os custos totais associados à hipertensão, diabetes e obesidade no SUS atingiram R\$ 3,45 bilhões (IC95%: 3,15 a 3,75), equivalentes a mais de 890 milhões de dólares (US\$). Desse total, 30% foram destinados ao tratamento do diabetes e 11% ao tratamento da obesidade. Cerca de 72% dos gastos concentraram-se em indivíduos com idades entre 30 e 69 anos, e 56% dos custos totais foram relacionados a mulheres. Ao considerar a obesidade como fator de risco para hipertensão e diabetes, os custos atribuíveis a essa condição somaram R\$ 1,42 bilhão (IC95%: 0,98 a 1,87), representando 41% do total. Essas estimativas evidenciam a significativa carga econômica das doenças crônicas associadas à alimentação inadequada no SUS, ressaltando a necessidade de políticas públicas integradas e intersetoriais para a prevenção e controle dessas condições. Os dados reforçam a importância de intervenções como medidas fiscais e regulatórias para alcançar os objetivos da Década de Ação das Nações Unidas sobre Nutrição (56).

6.4 Tratamento

O principal objetivo do tratamento da obesidade é promover a perda de peso e reduzir os riscos à saúde, visando a melhora geral do bem-estar do paciente. Benefícios clínicos significativos podem ser observados com a perda de apenas 5% do peso corporal inicial, combinada com mudanças no estilo de vida, como a melhora da qualidade nutricional da dieta e o aumento da atividade física e do condicionamento físico. Portanto, o tratamento ideal da obesidade deve ser multidisciplinar, envolvendo profissionais de diferentes áreas (57). Além disso, o tratamento deve ser alinhado com a gravidade da obesidade, doenças crônicas coexistentes associadas e limitações funcionais (41). Diretrizes úteis estão disponíveis para avaliar os riscos de saúde e as opções de tratamento de um paciente individual (16,57–60).

A perda e o controle do peso são fundamentais no tratamento do sobrepeso e da obesidade. Como o déficit energético é necessário para a perda de peso, a redução da ingestão calórica é a base de qualquer estratégia eficaz. Segundo diretrizes internacionais, indivíduos com sobrepeso ou obesidade que buscam tratamento devem ser incentivados a praticar exercícios aeróbicos e treinamento de resistência, juntamente com uma dieta hipocalórica. Além disso, é recomendado o aumento das atividades de lazer ativas e a redução do tempo dedicado a comportamentos sedentários (57,59,60). As diretrizes também sugerem que os pacientes adotem intervenções comportamentais para aumentar a adesão ao plano alimentar e à prática regular de atividade física (16,57,59,60).

Essas intervenções podem incluir ações realizadas pelo próprio indivíduo, como a definição de metas e o automonitoramento da ingestão alimentar e da atividade física. Também são indicadas sessões individuais com profissionais de saúde, como terapia cognitivo-comportamental e educação nutricional, além de encontros em grupo, que podem proporcionar apoio social e maior engajamento (59). As diretrizes da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e *American College of Endocrinology* (ACE) recomendam a intensificação das intervenções comportamentais para pacientes que não alcançarem uma perda de 2,5% do peso em até um mês após o início do tratamento (3).

De maneira geral, as diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da obesidade baseiam-se em intervenções comportamentais estruturadas com foco na redução do peso corporal. Essas intervenções incluem programas intensivos de modificação de hábitos que podem durar de semanas a meses, com foco em mudanças na dieta, na atividade física e no

estilo de vida, isoladamente ou em combinação. Mudanças no estilo de vida podem envolver aconselhamento, educação, suporte social e ajustes no ambiente (16,41,57–60).

Além das mudanças no estilo de vida, a farmacoterapia funciona como um complemento essencial às intervenções baseadas na modificação de hábitos, especialmente para a adoção de orientações nutricionais e redução da ingestão calórica, gerando balanço energético negativo. Vale destacar que o tratamento medicamentoso de longo prazo eficaz deve ser associado a mudanças no estilo de vida. Esse tratamento deve ser sempre individualizado, adaptado às necessidades específicas de cada paciente, e realizado sob supervisão médica contínua, sendo mantido enquanto for seguro e eficaz. O objetivo inicial do uso de medicamentos no manejo da obesidade é atuar na prevenção secundária, impedindo a progressão da doença para estágios mais graves e prevenindo complicações. Além disso, o tratamento medicamentoso pode ser necessário por períodos prolongados para evitar a recorrência de peso, consolidando os resultados alcançados com as mudanças no estilo de vida (16). A perda de peso obtida por meio da farmacoterapia está frequentemente associada à melhora de fatores de risco e doenças crônicas, como observado na redução da hemoglobina glicada em pacientes com DM2 (41).

De acordo com a Abeso (16), o tratamento medicamentoso é indicado para pacientes que apresentam:

1. IMC maior ou igual a 30kg/m²; ou
2. IMC maior ou igual a 25 ou 27 kg/m² na presença de comorbidades (dependendo do medicamento);

Além de:

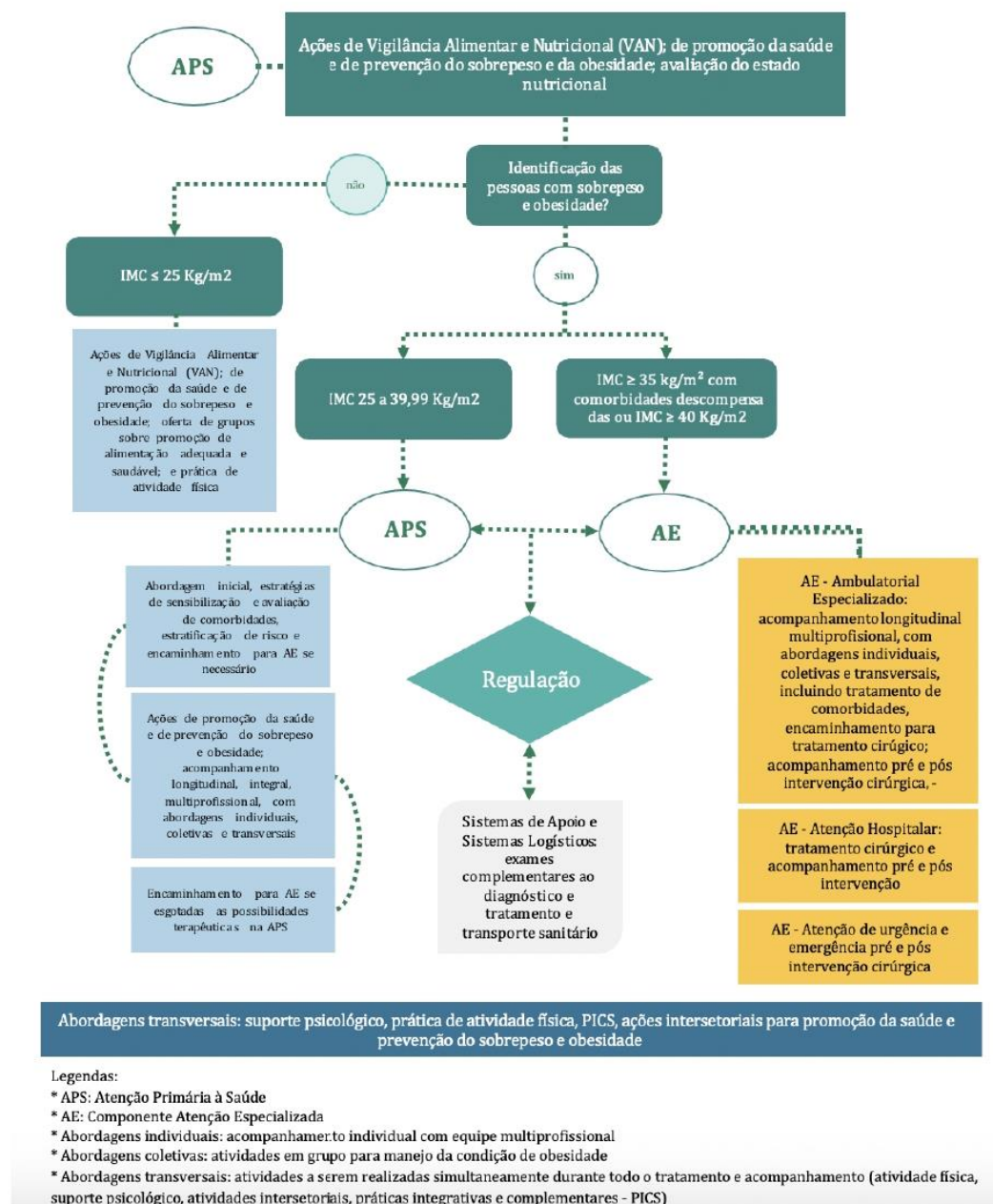
3. Falha em perder peso com o tratamento não farmacológico, sendo que história prévia de falha em tratamento com dieta com restrição calórica é suficiente.

O sucesso no tratamento da obesidade é medido pela capacidade de alcançar e manter uma perda de peso clinicamente significativa, que traga benefícios comprovados para condições associadas, como DM2, hipertensão e dislipidemia. No Brasil, atualmente, cinco medicamentos são aprovados pela ANVISA para o tratamento da obesidade: sibutramina, orlistate, liraglutida, bupropiona/naltrexona e semaglutida (16,61).

O tratamento do sobrepeso e obesidade no SUS é regulamentado pela Portaria SCTIE/MS nº 53, de 11 de novembro de 2020, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrepeso e Obesidade em Adultos. Esse protocolo envolve a atuação integrada

dos diferentes níveis de atenção e suporte oferecidos pelo SUS (62). A Linha de Cuidado de Sobrepeso e Obesidade (LCSO) inclui ações da Atenção Primária à Saúde (APS), da Atenção Especializada (subcomponentes ambulatoriais, hospitalar, e de urgência/emergência), além de sistemas de apoio logístico e regulação (Figura 2). Pacientes com IMC abaixo de 40 kg/m² são acompanhados pela APS, enquanto aqueles com IMC igual ou superior a 40 kg/m² ou acima de 35 kg/m² com comorbidades são direcionados para a Atenção Especializada (62). Em 2022, foi publicado o Manual de Atenção às Pessoas com Sobrepeso e Obesidade no âmbito da APS no SUS, reforçando diretrizes para o manejo desses pacientes (63).

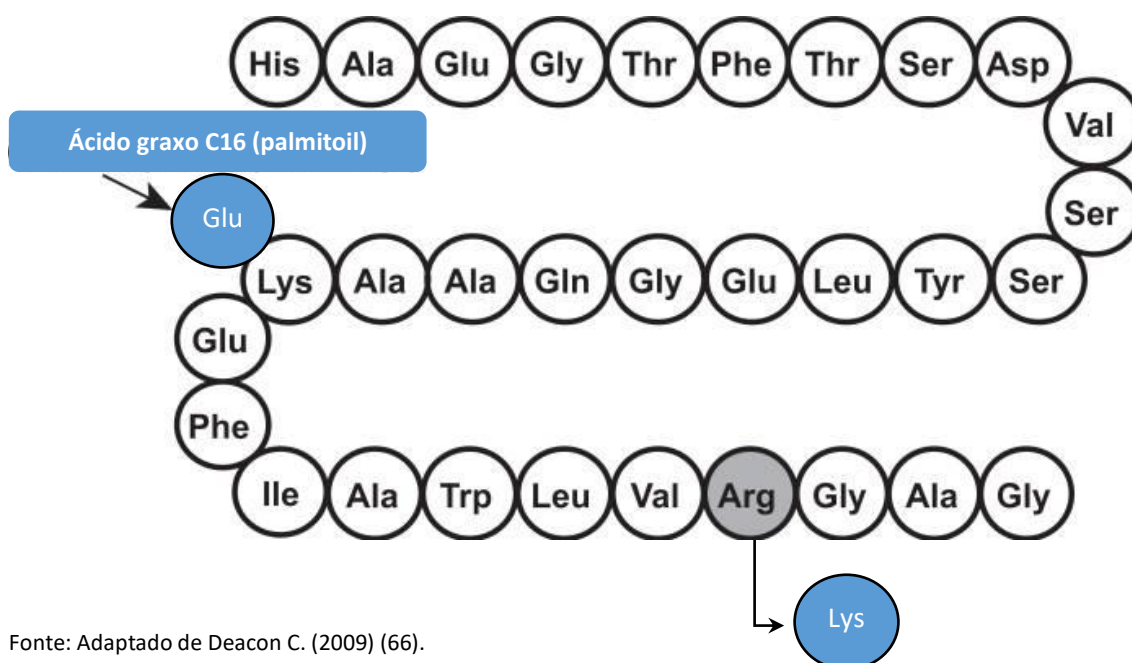
Figura 2. Algoritmo de tratamento do sobrepeso e obesidade no SUS.



6.5 Tecnologia avaliada

A Liraglutida é um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), que possui 97% de homologia com a sequência do GLP-1 humano endógeno (64). A molécula de Liraglutida possui 31 aminoácidos em sua cadeia primária, à qual é quimicamente adicionada uma molécula de ácido hexadecanoico (palmítico) com o aminoácido glutamato como espaçador, com consequente aumento da meia-vida da molécula in vivo. A Liraglutida se liga e ativa o receptor de GLP-1 (GLP-1R) (65). O GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e da ingestão de calorias e o seu receptor está presente em várias regiões do cérebro envolvidas com a regulação do apetite (65). A fórmula estrutural da Liraglutida está representada na Figura 3.

Figura 3. Representação estrutural da Liraglutida.



Fonte: Adaptado de Deacon C. (2009) (66).

A Liraglutida é o primeiro análogo do GLP-1 aprovado para o tratamento da obesidade no Brasil, sendo recomendada a dose de 3 mg para essa condição. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu sua aprovação em fevereiro de 2016 (34). O medicamento é apresentado como uma solução injetável (6 mg/mL) para administração subcutânea (65). Seu uso é indicado em conjunto com uma dieta hipocalórica e a prática de exercícios físicos para o 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) (65).

Em agosto de 2020, a Anvisa (1) também aprovou a ampliação do uso da Liraglutida para o controle de peso em adolescentes a partir de 12 anos. Esta indicação é feita em conjunto com orientação nutricional e prática de atividades físicas, para adolescentes com:

- Peso corporal acima de 60 kg e
- Obesidade (IMC correspondendo a ≥ 30 kg/m² para adultos por pontos de corte internacionais) (31).

A Liraglutida recebeu aprovação do US *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos em 2014 (67) e da *European Medicines Agency* (EMA) na União Europeia em 2015 para o tratamento da obesidade (68). Além disso, o medicamento é licenciado em diversos países ao redor do mundo, incluindo Alemanha, Arábia Saudita, Austrália, Barém, Bélgica, Brasil, Canadá, Catar, Chile, Coreia do Sul, Croácia, Dinamarca, Emirados Árabes Unidos, Espanha, Finlândia, Grécia, Holanda, Hong Kong, Israel, Itália, Kuwait, Líbano, México, Portugal, Reino Unido, Rússia, Suécia e Suíça (69). Essa ampla aceitação reflete seu reconhecimento como uma opção terapêutica eficaz e segura.

A eficácia e segurança da Liraglutida no controle crônico de peso, em conjunto com uma dieta de baixa caloria e aumento da atividade física, foram avaliadas em quatro estudos clínicos de fase 3, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Esses estudos envolveram um total de 5.358 pacientes adultos. Em todos os estudos, os participantes seguiram uma dieta com redução calórica (déficit de 500 kcal/dia) e participaram de um programa de exercícios físicos durante o período da pesquisa (1).

Cada estudo incluiu um período inicial de quatro semanas para o aumento gradual da dose de Liraglutida (administração diária de 3 mg), e os resultados foram comparados com os grupos placebo. Os quatro estudos conduzidos foram os seguintes:

- Estudo 1 (SCALE Obesidade & Pré-Diabetes – 1839) (70);
- Estudo 2 (SCALE Diabetes – 1922) (71);
- Estudo 3 (SCALE Apneia do sono – 3970) (72);
- Estudo 4 (SCALE Manutenção - 1923) (73).

No que se refere ao peso corporal, a Liraglutida demonstrou superioridade em perda de peso em comparação ao placebo em diversos grupos de pacientes com obesidade ou sobrepeso, incluindo aqueles com pré-diabetes, DM2 e apneia obstrutiva do sono. Proporções significativamente maiores de pacientes alcançaram perda de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ com Liraglutida em relação ao placebo (70–73). No estudo 4, por exemplo, os pacientes que seguiram uma dieta hipocalórica antes do tratamento mantiveram melhor a perda de peso com Liraglutida do que com placebo (81,4% vs. 48,9%) (73). Quanto ao controle glicêmico, a Liraglutida melhorou significativamente os parâmetros glicêmicos, reduzindo a incidência de DM2 em pacientes com pré-diabetes e revertendo essa condição em maior proporção comparado ao placebo (70–72). A respeito dos fatores de risco cardiometabólicos, o tratamento com a Liraglutida resultou em melhorias significativas na pressão arterial sistólica, circunferência abdominal e níveis de lipídios em jejum, além de reduzir a gravidade da apneia obstrutiva do sono (70–72).

6.6 Tecnologias comparadoras

O tratamento do sobrepeso e obesidade no SUS é baseado em medidas não farmacológicas e cirúrgica. A síntese do tratamento não farmacológico está apresentada no Figura 4.

Figura 4. Sumarização do tratamento não farmacológico do sobrepeso e da obesidade em adultos.

Alimentação Saudável

Para alimentação saudável, recomenda-se:

- Reduzir de ingesta de energia;
- Restringir de 500 a 1.000 kcal/dia do gasto energético estimado;
- Aumentar consumo de alimentos in natura e minimamente processados;
- Reduzir no consumo de alimentos processados;
- Evitar consumo de alimentos ultraprocessados;
- Reduzir consumo de sal e açúcar;
- Substituir bebidas com adição de açúcar por água;
- Dar preferência a preparações culinárias;
- Utilizar pequenas quantidades de óleo, gorduras, sal e açúcar no preparo ou tempero dos alimentos;
- Realizar ao menos 3 refeições ao dia.

Atividade Física

- Recomenda-se prática de exercícios físicos combinados (aeróbicos e resistidos);
- Idosos devem se manter ativos. Exercícios físicos combinados e para melhora do equilíbrio devem ser realizados de acordo com estado de saúde.
- A prática de atividade física pode ser feita individualmente ou em grupos não muito grandes;
- Recomenda-se a prática de pelo menos 150 minutos de atividade física por semana.
- Recomenda-se aos adultos a pratiquem 150 minutos semanais de atividades físicas de intensidades moderadas/vigorosas, por pelo menos 3 dias na semana, como caminhadas em ritmo moderado, corridas, natação, subir escadas. Ou ainda, 30 minutos diários todos os dias da semana.
- Para adultos que não realizam nenhuma atividade física metas semanais podem ser propostas para cumprir pelo menos 10 minutos diários de atividades físicas moderadas vigorosas, como caminhar mais rápido, subir escadas, carregar sacolas. A progressão semanal deve ser prevista até atingir a recomendação de 150 minutos de atividades físicas moderadas/vigorosas, por pelo menos 3 dias na semana.
- Para benefícios adicionais à saúde os adultos devem realizar duas vezes semanais atividades físicas de fortalecimento muscular, priorizando os grandes grupos musculares.

Suporte Psicológico

- As abordagens psicológicas devem ser adequadas às necessidades do indivíduo e podem ser realizadas individualmente ou em grupo, de acordo com sua preferência;
- Recomenda-se suporte psicológico baseado em entrevista motivacional e terapia cognitivo-comportamental.

Fonte: PCDT de obesidade e sobrepeso de 2020 (62).

Atualmente, não há medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento de obesidade e sobrepeso. Os medicamentos Orlistate e Sibutramina foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que emitiu uma recomendação desfavorável à sua incorporação (62).

Por outro lado, o tratamento cirúrgico é oferecido a subgrupos específicos de pacientes com obesidade, conforme regulamentado no Anexo 1 do Anexo IV da Portaria de Consolidação

nº 3, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as Diretrizes Gerais para o Tratamento Cirúrgico da Obesidade (62,74). Segundo essas diretrizes, a cirurgia bariátrica faz parte de um tratamento integral da obesidade, que prioriza a promoção da saúde e o cuidado clínico contínuo. A intervenção cirúrgica é indicada apenas em casos específicos, dentro de um plano mais amplo de cuidado para pessoas com sobrepeso e obesidade (74). O Quadro 3 apresenta as indicações para a realização da cirurgia bariátrica:

Quadro 3. Indicações para a cirurgia bariátrica.

a) Indivíduos que apresentem IMC maior ou igual a 50 kg/m ² ;
b) Indivíduos que apresentem IMC maior ou igual a 40 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 maior que 35 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.

Fonte: BRASIL, 2017 (74).

É fundamental ressaltar que, embora a eficácia da cirurgia bariátrica seja comprovada (40), há limitações. Entre estas, destacam-se os altos custos iniciais e no primeiro ano pós-operatório, o risco de complicações tanto a curto quanto a longo prazo, além da recorrência de peso, que ocorre em aproximadamente 5% a 20% dos pacientes (41). No SUS, os pacientes que conseguem ter acesso a fila para cirurgia aguardam vários anos pelo procedimento.

Um dos principais desafios enfrentados nos últimos anos é a falha no tratamento não medicamentoso, como intervenções comportamentais voltadas à redução da ingestão calórica e ao aumento do gasto energético (75,76). Estudos indicam que, apesar da eficácia inicial dessas intervenções, os resultados a longo prazo podem ser comprometidos. Os resultados de uma revisão sistemática conduzida em 2022 com 27 Ensaios Clínicos (EC) envolvendo 7.236 indivíduos, demonstraram que intervenções de estilo de vida, incluindo dieta e atividade física, conseguem manter uma perda média de 5% do peso corporal inicial após o término das intervenções. No entanto, observaram que, após 36 semanas, muitos pacientes começaram a recuperar o peso perdido, com alguns apresentando recuperação completa do peso antes de um ano após o término do tratamento (entre 40 e 48 semanas) (76).

Essa tendência de recorrência de peso após o tratamento comportamental expõe uma lacuna na manutenção dos resultados, o que pode frustrar tanto pacientes quanto profissionais de saúde. Para Lv. e colaboradores (2017), intervenções comportamentais abrangentes e intensivas podem resultar em perda de peso clinicamente significativa, embora modesta, em adultos moderadamente ou gravemente com obesidade. No entanto, isso pode não resultar em diferenças significativas nos resultados cardiometabólicos entre adultos moderadamente e gravemente acometidos pela obesidade (77). Além disso, a cirurgia bariátrica, embora eficaz, pode não estar disponível ou ser adequada para todos os pacientes com obesidade grave (75). Mesmo sendo uma intervenção considerada efetiva e duradoura para a perda de peso significativa, uma parcela dos pacientes também apresenta recorrência de peso ao longo dos anos.

Resultados de outra revisão sistemática conduzida em 2021 com 32 estudos, evidenciaram que pelo menos 1 em cada 6 pacientes (16,7%) submetidos à cirurgia bariátrica experimentam recorrência de peso de 10% ou mais após o procedimento (78). Essa variação nos resultados de longo prazo destaca a necessidade de monitoramento contínuo e intervenções adicionais para garantir a manutenção dos benefícios alcançados com a cirurgia.

6.7 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas

A taxa crescente de obesidade no mundo é uma preocupação de saúde pública, frequentemente relacionada a doenças como o DM2 (37,75). Embora a redução da ingestão calórica, o aumento da atividade física e a cirurgia bariátrica sejam empregadas no tratamento da obesidade (16), a utilização de medicamentos, como a Liraglutida, pode ser uma alternativa eficaz para muitos pacientes (1).

Entre suas vantagens, a Liraglutida atua regulando o apetite e a ingestão calórica, retardando o esvaziamento gástrico, e aumentando a secreção de insulina pelo pâncreas, proporcionando uma redução significativa nos níveis de glicose em jejum e pós-prandial. Isso resulta em diminuições duradouras na hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes com DM2 (79). Outro benefício importante é a baixa incidência de hipoglicemia, uma vez que sua ação no pâncreas depende da concentração de glicose, tornando-a uma opção segura para muitos pacientes. Além disso, a Liraglutida está associada à perda de peso e a reduções na pressão arterial sistólica, contribuindo para uma melhora geral na saúde cardiovascular(71,79).

A Liraglutida oferece vantagens significativas em comparação com intervenções tradicionais, como dieta, atividade física e cirurgia bariátrica, especialmente em contextos em que esses métodos isolados não são suficientes para alcançar resultados desejados. Aqui estão alguns pontos que destacam essas vantagens:

- Embora dieta e atividade física sejam fundamentais para a perda de peso, a Liraglutida potencializa esses esforços (71). Ao reduzir o apetite e a ingestão calórica, ela ajuda os pacientes a aderirem mais facilmente a um plano alimentar saudável e a se manterem ativos;
- A Liraglutida pode levar a uma perda de peso significativa em um curto período, o que pode ser motivador para os pacientes (71). Em contrapartida, mudanças na dieta e exercícios físicos geralmente resultam em perdas de peso mais lentas (76,77);
- Além de promover a perda de peso, a Liraglutida regula os níveis de glicose no sangue de maneira eficaz (1). Isso é especialmente benéfico para pacientes com DM2 (79), pois ajuda a controlar a condição, enquanto outras estratégias podem não ter um efeito glicêmico tão imediato;
- Muitos pacientes têm dificuldade em manter mudanças de longo prazo em seus hábitos alimentares e de atividade física. A Liraglutida pode viabilizar a adesão ao tratamento, pois ajuda a controlar a ingestão calórica (79), sendo um tratamento medicamentoso, pode oferecer uma abordagem menos desgastante para a perda de peso;
- As cirurgias bariátricas além de apresentar altos custos iniciais, no primeiro ano pós-operatório, podem surgir complicações tanto a curto quanto a longo prazo (40). Outro desafio é a recorrência de peso, que afeta cerca de 5% a 20% dos pacientes (41). Em contrapartida, o uso da Liraglutida se destaca como uma alternativa menos invasiva, com menor risco de complicações e um perfil de segurança mais controlado, tornando-se uma opção vantajosa para o controle do peso (80).

Em conclusão, a Liraglutida se destaca como uma ferramenta eficaz no tratamento da obesidade e DM2, especialmente para aqueles que enfrentam desafios com mudanças de estilo de vida. Sua capacidade de complementar e potencializar os efeitos da dieta e da atividade física a torna uma opção valiosa no manejo de condições relacionadas ao peso e metabolismo (64,66,71–73,79,80).

6.8 Descrição de custos das tecnologias avaliadas

Os custos utilizados nesse dossiê foram obtidos por meio a compra realizada pela Farmácia do Hospital de Clínicas (HC), descritos no Quadro 4 a seguir.

Quadro 4. Preço dos medicamentos.

Medicamento	Dosagem unitária	Preço unitário (R\$)	Custo da dose (R\$)	Custo do tratamento final (365 dias) (R\$)
Nome da Tecnologia	Liraglutida	R\$ 202,47	R\$ 20,25	R\$ 7.390,16

Fonte: Elaboração Própria.

6.9 Recomendação das Agências de ATS Internacionais

Foi realizada a busca nas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) com os termos “Liraglutide” e “Saxenda”. Diversas avaliações internacionais sobre a eficácia da Liraglutida para o tratamento da obesidade foram identificadas, incluindo as realizadas pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (81), o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (82) e a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (83), entre outras agências são descritos a seguir e no Quadro 5.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra

Em dezembro de 2020, o NICE recomendou a Liraglutida como uma alternativa terapêutica para o controle da obesidade, associada à dieta hipocalórica e aumento da atividade física em adultos, sob as seguintes condições:

- IMC ≥ 35 kg/m² (ou $\geq 32,5$ kg/m² para grupos étnicos minoritários);
- Presença de hiperglicemia não diabética (HbA1c entre 6,0% e 6,4% ou glicemia de jejum entre 5,5 e 6,9 mmol/L);
- Alto risco de DCV (baseado em fatores como hipertensão e dislipidemia);
- Prescrição feita em cuidados secundários por um serviço especializado de controle de peso;
- A empresa fornece de acordo com o acordo comercial apresentado (81).

A recomendação favorável do NICE considerou que a Liraglutida era custo-efetiva para pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² e alto risco cardiovascular, retardando o desenvolvimento de DM2 e doenças cardíacas, e demonstrou eficácia superior em perda de peso comparada apenas

a mudanças no estilo de vida. A liraglutida é adquirida com desconto via acordo comercial confidencial entre a empresa e o NHS (63).

Pessoas de alguns grupos étnicos minoritários apresentam risco equivalente de desenvolver complicações relacionadas à obesidade, mesmo com um IMC inferior ao da população branca. A diretriz do NICE sobre IMC recomenda a utilização de limites mais baixos para populações do sul da Ásia, chinesas, africanas e afro-caribenhas na avaliação do risco de diabetes tipo 2 e na aplicação de intervenções preventivas. Assim, é adequado ajustar os limites de IMC ao considerar o uso da Liraglutida para indivíduos desses grupos étnicos, que têm maior vulnerabilidade às consequências da obesidade em um IMC mais baixo (81).

Em relação ao tratamento da obesidade em adolescentes de 12 a 17 anos, o NICE não pôde emitir uma recomendação sobre o uso da Liraglutida, pois a empresa Novo Nordisk não apresentou uma submissão de evidências para essa faixa etária (84).

Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia

Em abril de 2022, o SMC aprovou a Liraglutida (82), com restrições, para uso no NHS escocês. A agência recomenda o tratamento como adjuvante a uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle de peso em pacientes adultos com IMC inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade), ou
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglícemia (pré-diabetes ou DM2), hipertensão, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono.

Restrição pelo SMC: Liraglutida é indicada para pacientes com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (obesidade classe II ou superior) que apresentam:

- **Hiperglicemia não diabética (pré-diabetes)** com alto risco de desenvolvimento de DM2, definida por:
 - Nível de glicose plasmática em jejum entre 5,5 e 6,9 mmol/L, ou
 - HbA1c de 6,0% a 6,4% (42 a 47 mmol/mol);
- **Alto risco de doença cardiovascular**, caracterizado por:
 - Colesterol total superior a 5 mmol/L, ou;
 - Níveis de *High Density Lipoprotein* (HDL) inferiores a 1,0 mmol/L em homens e 1,3 mmol/L em mulheres, ou;

- Pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg.

Os pacientes que utilizam Liraglutida devem ser acompanhados por um serviço especializado em controle de peso. A evidência clínica que embasa essa recomendação vem de um estudo de fase III, onde a liraglutida, quando associada à dieta e ao exercício, demonstrou uma redução significativa no peso corporal em comparação ao placebo em pacientes com IMC ≥ 30 kg/m², ou ≥ 27 kg/m² com comorbidades como dislipidemia ou hipertensão (82).

No que diz respeito às condições de acesso, a recomendação é válida apenas sob um acordo aprovado pelo Programa de Acesso a Pacientes (PAS) do *National Health Service* (NHS) Scotland, o qual assegura a relação custo-efetividade que fundamenta a decisão. Alternativamente, também é aceitável caso haja um preço de tabela equivalente ou inferior ao estabelecido no acordo. Além disso, a agência faz uma ressalva importante: para membros de grupos étnicos minoritários, que apresentam riscos semelhantes das consequências da obesidade com níveis de IMC mais baixos que a população branca, um limite inferior de IMC pode ser considerado mais apropriado (82).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá

Em setembro de 2021, o CADTH avaliou a Liraglutida como adjuvante a dieta hipocalórica e exercícios para controle crônico de peso em adultos com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² com comorbidades relacionadas ao peso (por exemplo, hipertensão ou DM2). No entanto, recomendou que a Liraglutida não fosse reembolsada por planos públicos, citando incertezas sobre os benefícios a longo prazo e custo-efetividade (83). A análise econômica indicou que o preço da Liraglutida precisaria ser reduzido entre 62% e 74% para alcançar uma relação custo-efetividade aceitável (83).

Outras Agências

Em outros países, a Liraglutida foi avaliada e incorporada com restrições similares. Na Suíça, foi indicado como um complemento a uma dieta com restrição calórica e aumento da atividade física para o controle de peso em adultos. Sendo recomendado para pacientes com um IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 27 kg/m² se houver condições associadas ao peso, como pré-diabetes, DM2, hipertensão arterial ou dislipidemia. Em relação aos critérios de continuidade do tratamento “caso o paciente não consiga perder pelo menos 5% do seu peso corporal após

12 semanas de tratamento com a dose de 3,0 mg/dia, o uso da Liraglutida deve ser interrompido (85). O *Health Service Executive Drugs Group* (HSE) da Irlanda recomendou o reembolso da Liraglutida para pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² que apresentem pré-diabetes e alto risco cardiovascular. Além disso, o HSE também autorizou o uso do mesmo como tratamento adjuvante para adolescentes com obesidade, a partir de 12 anos, em combinação com uma alimentação saudável e aumento da atividade física (86). Já na Finlândia (julho/2021) e na Holanda (março/2021), a incorporação também foi aprovada para populações com características semelhantes (87,88). Na Holanda, 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 físico (88).

Até o momento, não foram encontradas avaliações do Liraglutida 3 mg para o tratamento da obesidade pelas seguintes agências: o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália, a *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) da Nova Zelândia e a Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) de Portugal.

Quadro 5. Parecer das agências de ATS internacionais para o uso da Liraglutida.

Agência	Recomendação
NICE – Inglaterra	Favorável a incorporação
SMC – Escócia	Favorável a incorporação
CADTH – Canadá	Não favorável a incorporação
BAG – Suíça	Favorável a incorporação
HSE – Irlanda	Favorável a incorporação
Kela – Finlândia	Favorável a incorporação
HIN – Holanda	Favorável a incorporação

Fonte: Elaboração própria.

7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (89,90) os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal, análise de qualidade metodológica e certeza na evidência disponível.

7.1 Objetivo

O objetivo deste Parecer Técnico Científico é avaliar a Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e DM2 comparado a terapia padrão disponível no SUS.

7.2 Pergunta de pesquisa

Com o intuito de torná-lo transparente e consistente, este parecer técnico-científico foi norteado pelo acrônimo PICOS. Este acrônimo é recomendado para estudos que avaliam desfechos clínicos, uma vez que o objetivo desse dossiê foi avaliar a eficácia da Liraglutida no tratamento de pacientes com obesidade e DM2.

PERGUNTA CLÍNICA

Qual é a eficácia e segurança da liraglutida no tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 comparada a terapia padrão?

A pergunta de pesquisa foi construída no formato acrônimo PICOS, para busca e seleção de evidência, conforme o Quadro 6.

Quadro 6. Acrônimo PICOS.

PICOS	
P	Pacientes com obesidade e diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.
I	Liraglutida SC
C	Placebo SC
O	Primário: - Eventos cardiovasculares maiores evitados (MACE); - Mudança percentual do peso corporal ($\geq 5\%$ e $> 10\%$); - Redução média de peso; Secundários: - Medidas antropométricas - Parâmetros cardiovasculares (Frequência cardíaca, Variação do ritmo cardíaco, função diastólica, pressão arterial); - Parâmetros metabólicos (perfil lipídico e glicêmico)
S	Revisão sistemática com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Critérios de elegibilidade

Considerou-se revisões sistemáticas de EC, e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que avaliaram os resultados da Liraglutida. Mais detalhes dos critérios de elegibilidade estão descritos a seguir:

7.3.1 Critérios de inclusão

Estudos que incluíram:

- Estudos que avaliassem a eficácia da Liraglutida com placebo;
- Pacientes deveriam apresentar obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2;
- Revisões Sistemáticas de ECR fase 3 e ECR fase 3;
- Artigos em inglês ou espanhol.

7.3.2 Critérios de exclusão

- Resumos ou pôsteres de congresso, comentários, cartas ao editor, editoriais, diretrizes, relatórios técnicos, protocolos de estudos, estudos in vitro, revisões narrativas e estudos observacionais;
- Estudos publicados em caracteres não-romanos (chinês, russo etc.);
- Estudos com dados incompletos, não sendo possível a extração de dados;
- Estudos sem acesso;
- Desfechos não relacionados à PICO, ou que relatassem apenas desfechos relacionados ao DM2;
- Pacientes não acometidos pela obesidade ou somente com sobrepeso;
- Pacientes apenas com DM2.

7.4 Fontes de informação e estratégias de busca

Para realização da revisão sistemática seguimos as recomendações preconizadas pela Colaboração Cochrane e foi descrita *conforme Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (91) partir dos acrônimos PICOS foram propostas estratégias de buscas para PubMed, Embase e Lilacs. No período de realização das buscas a plataforma da Cochrane no Brasil estava fora do ar, impossibilitando o resgate dos artigos. Assim, consideramos apenas as três bases de dados citadas anteriormente. Os descritores utilizados foram Obesity; obeses; obesities; diabetes mellitus, type 2; type 2 diabetes; T2D; type II diabetes; non-insulin dependent diabetes mellitus; NIDDM; adult onset diabetes; Liraglutide. Esses termos foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR sempre que necessário. O ANEXO I traz as estratégias de buscas completas. A pesquisa foi realizada em maio de 2024 (com filtros para ECR e revisões sistemáticas). Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

7.5 Seleção dos estudos

Após a realização das buscas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em seguida, dois revisores realizaram uma primeira etapa de triagem, utilizando a ferramenta *Rayyan Intelligent Systematic Review* (9), que se refere à leitura de títulos e resumos dos registros reunidos para identificar aqueles potencialmente elegíveis para as pesquisas.

Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa. Em uma segunda fase, dois revisores revisaram os artigos e realizaram a fase de leitura na íntegra do texto, verificando a concordância com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. O ANEXO II apresenta a lista dos estudos excluídos.

Para ilustrar o processo de seleção e inclusão de estudos, um fluxograma foi elaborado para sintetizar as evidências e foi apresentado juntamente aos resultados.

7.6 Extração de dados

Os dados foram extraídos por dois revisores em planilha no Microsoft Office Excel®. Os principais dados extraídos foram:

1. Características dos estudos, intervenções e participantes: autor; ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; idade média; sexo; alternativas comparadas; co-intervenções; duração do tratamento e critérios de inclusão.
2. Desfechos e resultados: na extração dos dados dos desfechos, coletou-se as pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão intragrupo e entre grupos, além do tamanho das amostras dos estudos.

Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações.

7.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés foi avaliado de acordo com o delineamento do estudo, por um único avaliador.

Os ECR incluídos para análise foram submetidos à avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane RoB 2.0 (*A revised tool to assess risk of bias*

in randomized trials), sendo que esta ferramenta avalia potenciais vieses para cada desfecho e os resultados são graduados como baixo, incerto ou alto risco de viés(92).

7.8 Análise dos dados

A síntese dos dados foi realizada com base na representação individual do estudo incluído. As características do estudo e dos participantes foram apresentadas de forma narrativa e por estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados). Quando essas informações não foram fornecidas, os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Os resultados narrativos descritos por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características, resultados e potenciais modificadores (delineamento do estudo, tempo de seguimento, idade e tempo de diagnóstico dos participantes).

7.9 Avaliação da qualidade da evidência

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE (93). A qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

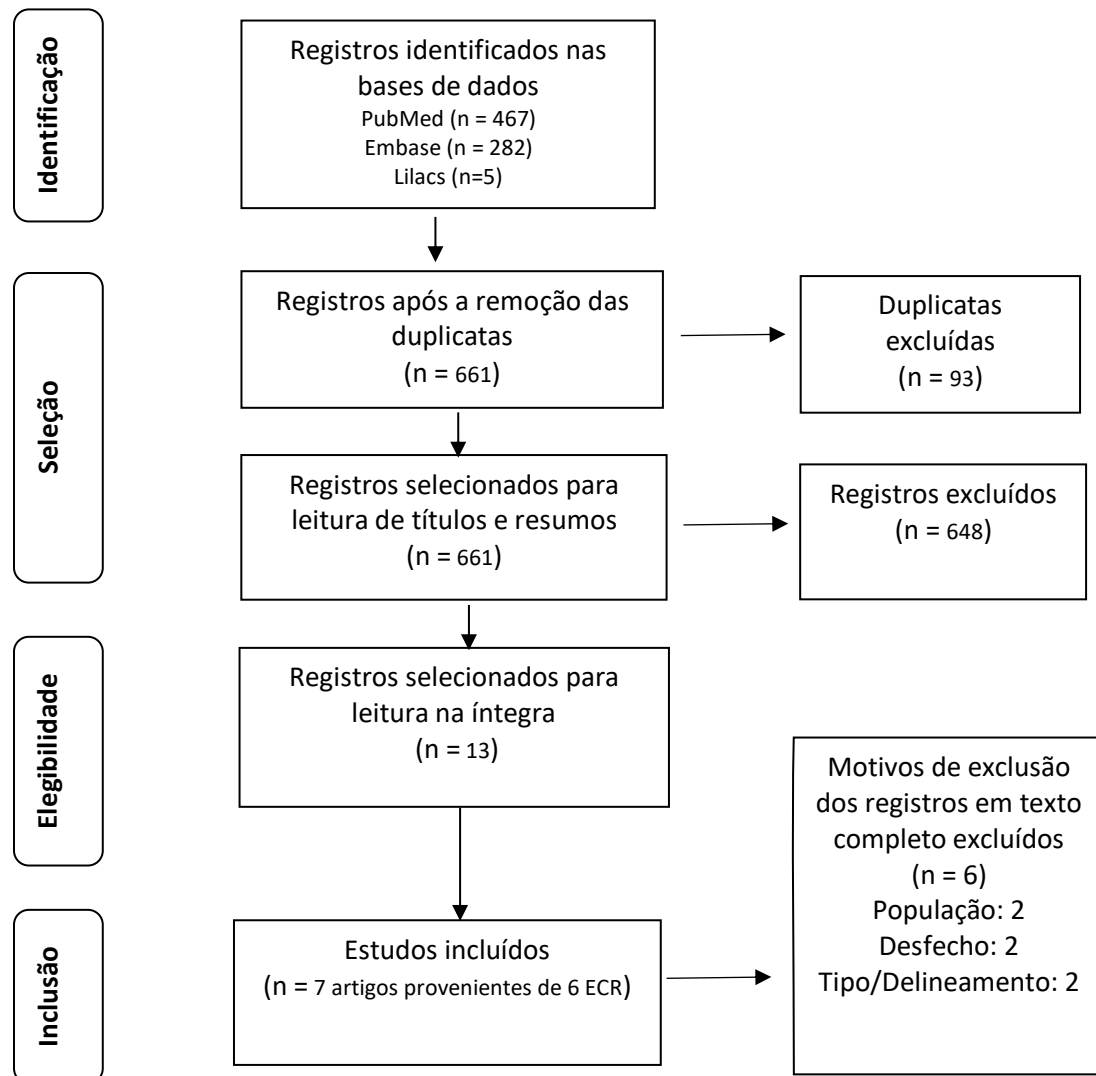
7.10 Resultados

7.10.1 Estudos selecionados

A busca sistemática identificou 749 registros. Depois de remoção de duplicatas; 661 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 648 registros foram excluídas após leitura de título e resumo. Um total de 13 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra. Um total

de 07 artigos foram incluídos para análise desse dossiê proveniente de 6 ECR. O processo de seleção dos estudos encontra-se representado no fluxograma da Figura 5.

Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Elaboração própria.

7.10.2 Caracterização dos estudos incluídos

Os estudos incluídos avaliaram pacientes de ambos os sexos com DM2, variando em características como IMC e níveis de HbA1c. A maior amostra analisada foi de Marso et al. (2016)(79), com 9.340 pacientes, cujo desfecho primário foi a ocorrência de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou Acidente Vascular Cerebral (AVC). A maioria dos estudos era multicêntrica e avaliou a intervenção com Liraglutida, com doses variando entre 1,8 mg e 3,0 mg, por períodos que variavam de 12 semanas a 56 semanas.

Os estudos compararam Liraglutida com placebo, sendo que alguns estudos também compararam com outras intervenções. Os principais desfechos analisados incluíram perda de peso, controle glicêmico (HbA1c), circunferência abdominal e complicações cardiovasculares. A perda de peso e o controle glicêmico foram os desfechos mais frequentes, seguidos por eventos adversos como aumento da Frequência Cardíaca (FC) e efeitos no sistema cardiovascular. Os detalhes de cada estudo e desfechos estão detalhadamente descritos no Quadro 7.

Ahmadi et al. (2019)

O estudo de Ahmadi et al. (2019)(94) é um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, denominado MDI-liraglutide trial. A população do estudo consistiu em 124 indivíduos DM 2 tratados com Múltiplas Injeções Diárias de Insulina (MDI). Os participantes foram randomizados em dois grupos: o grupo intervenção, que recebeu Liraglutida 1,8 mg diariamente, e o grupo controle, que recebeu placebo. O período de tratamento e acompanhamento foi de 24 semanas. Os principais critérios de inclusão foram: IMC entre 27,5-45,0 kg/m², HbA1c entre 58-102 mmol/mol (7,5 - 11,5%), peptídeo C em jejum $\geq 0,1$ nmol/L e tratamento atual com MDI. O objetivo principal do estudo foi avaliar o efeito da Liraglutida em medidas antropométricas (diâmetro sagital abdominal, circunferência da cintura, circunferência do quadril, relação cintura-quadril) e níveis de adiponectina em pessoas com DM2 tratadas com MDI. As principais variáveis analisadas incluíram peso corporal, diâmetro sagital abdominal, circunferência da cintura, circunferência do quadril, relação cintura-quadril e níveis de adiponectina. Os métodos de avaliação envolveram medidas antropométricas realizadas no início do estudo, na semana 12 e na semana 24, além de Monitoramento Contínuo de Glicose (MCG) mascarado utilizando o sistema DexCom G4 Platinum no início, na semana 12 e na semana 23 ou 24.

Davies et al. (2015) – Estudo SCALE Diabetes

O estudo de Davies et al. (2015)(73) foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, cujo objetivo principal era avaliar a eficácia e segurança do Liraglutida para perda de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade e DM2. O estudo envolveu 846 participantes, que foram distribuídos em três grupos: Liraglutida 3,0 mg, Liraglutida 1,8 mg e placebo, como adjuvante à dieta e atividade física. A pesquisa se desenrolou ao longo de 56 semanas, com um seguimento adicional de 12 semanas sem medicação, totalizando 68 semanas de observação.

Kumarathurai et al. (2017) e Kumarathurai et al. (2021) – Estudo AddHope2

Os resultados desses dois artigos são provenientes de um ECR

O estudo de Kumarathurai et al. (2017)(95) investigou os efeitos da Liraglutida, sobre a FC e a VFC em pacientes com DM2 recém-diagnosticados e Doença Arterial Coronariana (DAC) estável. Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 12 semanas, apresentou resultados estatisticamente significativos que indicam uma influência adversa sobre a modulação autonômica cardiovascular, apesar de melhorias metabólicas relevantes.

O estudo de Kumarathurai et al. (2021)(96) investiga os efeitos do agonista do receptor GLP-1, Liraglutida, sobre a função diastólica em pacientes com DM2 e DAC.

Liakos et al (2018)

O estudo de Liakos et al. (2018)(97) é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou o efeito da Liraglutida sobre a pressão arterial ambulatorial em pacientes com DM2 e hipertensos convencionalmente controlados. Foram investigados diversos aspectos relacionados à pressão arterial, FC e função renal.

Marso et al. (2016) – Estudo LEADER

O estudo de Marso et al., (2016)(79), intitulado *"Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes"*, avaliou os efeitos cardiovasculares do uso de Liraglutida, um análogo do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular. Com uma amostra de 9.340 pacientes e um acompanhamento mediano de

3,8 anos, o estudo apresenta resultados significativos em relação a desfechos cardiovasculares e mortalidade, além de efeitos colaterais e microvasculares.

Matikainen et al (2018)

O estudo de Matikainen et al., (2018)(98) foi um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, que investigou os efeitos do Liraglutida, sobre o metabolismo lipídico pós-prandial e os fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com DM2. Os principais desfechos avaliados no estudo foram a glicemia, depósitos de gordura ectópica, lipogênese hepática e oxidação de gordura, metabolismo lipídico pós-prandial e fatores de risco cardiometabólicos.

Quadro 7. Caracterização dos estudos incluídos.

Autor/ Ano	Delineamento do estudo	Local	Característica dos Participantes	Descrição da tecnologia vs comparador	Dosagem/frequência/ duração
Ahmadi, 2019(94)	Ensaio multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo.	Suécia	Indivíduos com DM2 tratados com múltiplas injeções diárias de insulina (MDI). Os participantes tinham um IMC entre 27,5 e 45,0 kg/m ² , e os valores médios de IMC para os grupos de Liraglutida e placebo foram aproximadamente 33,7 kg/m ² e 33,5 kg/m ² , respectivamente, no início do estudo. Liraglutida N = 63. Placebo N = 59.	1. Tecnologia avaliada: Liraglutida = 1,8 mg diariamente. 2. Comparador: Placebo.	O período de tratamento e acompanhamento foi de 24 semanas.
Davies et al., 2015(73) Estudo SCALE Diabetes	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (SCALE Diabetes)	Reino Unido	Pacientes com DM2, sobrepeso ou obesidade (IMC ≥ 27 kg/m ²) sem controle glicêmico adequado. A maioria dos participantes tinham obesidade, com um IMC médio de 37,1 kg/m ² . N= 846. Liraglutida 3,0 mg: 423. Liraglutida 1,8 mg: 212. Placebo: 211	1. Tecnologia avaliada: Liraglutida 3,0 mg ou 1,8 mg. 2. Comparador: Placebo.	56 semanas de intervenção com uma extensão de 12 semanas sem tratamento.

Kumarathurai 2017(95) Estudo AddHope2	Estudo cruzado, duplo-cego, controlado por placebo,	Dinamarca	Pacientes com excesso de peso, recém-diagnosticados com diabetes tipo 2 e doença arterial coronariana estável. Liraglutida N = 13. Placebo N =18.	Tecnologia avaliada: Liraglutida 1,8 mg adicionado a uma terapia a base de metformina Comparador: Placebo adicionado a uma terapia a base de metformina	24 semanas com 2 semanas de <i>washout</i> .
Kumarathurai 2021(96) Estudo AddHope2	Estudo cruzado, duplo-cego, controlado por placebo	Dinamarca	Pacientes com excesso de peso, doença arterial coronariana estável, fração de ejeção ventricular esquerda preservada, e DM2 recém-diagnosticados. Os participantes tinham um IMC médio de 32,0 kg/m ² , indicando a presença de obesidade classe I. N total de pacientes incluídos e randomizados: 30**.	Tecnologia avaliada: Liraglutida 1,8 mg Comparador: Placebo	25 semanas com 2 semanas de <i>washout</i> .
Liakos 2018(97)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Grécia	Adultos com DM2 e hipertensão (pré-hipertensão e hipertensão estágio 1), não controlados adequadamente (HbA1c de 7 a 10%). (IMC) médio dos participantes estava em torno de 33,6 kg/m ² para o grupo tratado com liraglutida e 34,1 kg/m ² para o grupo placebo. Liraglutida N = 31. Placebo N =31.	Tecnologia avaliada: Liraglutida 1,8 mg em adição à terapia de fundo com metformina e dieta Comparador: Placebo em adição à terapia de fundo com metformina e dieta	16 semanas

Marso 2016(79)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	EUA	Pacientes com DM2 em alto risco cardiovascular, com IMC médio de 32,5 kg/m ² tanto no grupo tratado com liraglutida quanto no grupo placebo.	Tecnologia avaliada: Liraglutida 1,8 mg. Comparador: Placebo.	3,5 - 5 anos.
Matikainen 2018(98)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Suécia	Pacientes com obesidade e DM2, com cintura >88 cm para mulheres e >92 cm para homens, e IMC entre 27 e 40 kg/m ² . Liraglutida N = 4668. Placebo N =4672.	Tecnologia avaliada: Liraglutida 1,8 mg. Comparador: Placebo.	16 semanas.

Legendas: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; DP: Desvio Padrão. ** O estudo não menciona o tamanho amostral dos pacientes em cada grupo.

Fonte: Elaboração própria.

7.10.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos ECR(73,79,94–98) foi realizada pela ferramenta ROB-2 para os desfechos: eventos cardiovasculares maiores evitados (MACE); mudança percentual do peso corporal ($\geq 5\%$ e $> 10\%$); redução média de peso; diâmetro abdominal sagital; circunferência cintura-quadril; parâmetros cardiovasculares (FC, Variação do ritmo cardíaco, função diastólica, pressão arterial); parâmetros metabólicos (perfil lipídico e glicêmico) e eventos adversos (Figura 6 e Quadro 8).

Quadro 8. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0).

Estudo	Ahmadi, 2019(94)	Davies, 2015(73) (SCALE Diabetes)	Kumarathurai 2017 e 2021 (AddHope2)(95,96)	Liakos, 2018(97)	Marso, 2016(79) (LEADER)	Matikainen, 2018(98)
Processo de randomização	Algumas preocupações Justificativa: O estudo foi descrito como um ensaio multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo. A alocação dos participantes em dois grupos (Liraglutida e placebo) sugere o uso de uma sequência de alocação aleatória. Porém, o documento não fornece detalhes explícitos sobre o mecanismo específico de alocação.	Baixo risco Justificativa: O estudo utilizou um sistema de resposta de voz/internet interativo para a alocação aleatória dos participantes em uma proporção de 2:1:1 para receber Liraglutida 3,0 mg, Liraglutida 1,8 mg ou placebo. A estratificação foi baseada no tratamento de diabetes de fundo dos participantes e no nível de HbA1c na triagem, sugerindo um método de randomização adequado e sofisticado. A alocação dos tratamentos foi feita de maneira centralizada e o estudo foi duplo-cego. Isso indica que nem os participantes nem os investigadores tinham conhecimento prévio das alocações, atendendo a este critério e minimizando o risco de viés de seleção.	Baixo risco Justificativa: O estudo foi um estudo cruzado controlado por placebo, onde a alocação de Liraglutida ou placebo foi randomizada. A randomização foi feita usando um computador para alocar os participantes 1:1, o que sugere uma metodologia de randomização apropriada. O estudo descreve que a alocação foi ocultada dos participantes, dos pesquisadores e de todos os cuidadores até o final do estudo. Esse cegamento foi mantido através de um sistema de código, indicando uma boa ocultação da alocação.	Baixo risco Justificativa: O estudo foi um ensaio clínico randomizado, onde a alocação para Liraglutida ou placebo foi realizada através de um sistema centralizado via web. A randomização foi feita por pessoal independente, e tanto os participantes quanto os investigadores foram cegos para a alocação.	Algumas preocupações Justificativa: A randomização foi adequadamente conduzida. Entretanto, as informações sobre a técnica de ocultação não são explícitas, mas a menção de randomização sugere procedimentos para proteger a alocação.	Algumas preocupações Justificativa: O estudo implementou uma alocação aleatória dos participantes, feita através de um sistema centralizado via web, o que indica uma metodologia de randomização apropriada. Entretanto, não há informações explícitas sobre como a alocação foi ocultada dos participantes ou pesquisadores.
Desvios da intervenção proposta	Baixo risco Justificativa: Como o estudo é duplo-cego, presume-se que os avaliadores dos	Baixo risco Justificativa: Os tratamentos foram cegados para participantes, investigadores e	Baixo risco Justificativa: Todos os participantes, pesquisadores e pessoal envolvido no cuidado dos pacientes foram cegados	Baixo risco Justificativa: O estudo foi duplo-cego, com investigadores e participantes	Baixo risco Justificativa: Como um estudo duplo-cego, tanto os participantes quanto os profissionais de saúde	Algumas preocupações Justificativa: O estudo foi desenhado como single-blind (único cego), o que implica que os

	desfechos também foram cegados.	patrocinadores durante todo o ensaio.	para a sequência de tratamento.	desconhecendo a alocação do tratamento até o final do estudo.	foram mantidos no desconhecimento sobre a alocação do tratamento.	participantes não sabiam qual intervenção estavam recebendo, mas os pesquisadores provavelmente sabiam.
Dados faltantes	Baixo risco Justificativa: Foram analisados 122 de 124 pacientes randomizados, indicando uma taxa muito baixa de desistência. Isso sugere que as análises foram feitas com um conjunto completo de dados, reduzindo o risco de viés de atrito.	Baixo risco Justificativa: O estudo fornece informações sobre a taxa de desistência e a análise incluiu modelos estatísticos para lidar com dados faltantes, como imputação múltipla. Isso sugere um esforço para lidar com possíveis desvios decorrentes de dados incompletos.	Baixo risco Justificativa: O estudo relatou taxas de desistência e de perda de seguimento. De 41 participantes inicialmente randomizados, 30 completaram todas as visitas do estudo. Embora haja uma taxa de desistência, o estudo utilizou análise de intenção de tratar, incluindo todos os participantes que iniciaram o estudo para a análise dos desfechos, o que ajuda a minimizar o viés de atrito.	Baixo risco Justificativa: A taxa de desistência foi baixa e semelhante entre os grupos de tratamento. Além disso, a análise foi realizada utilizando um princípio de intenção de tratar modificada, com imputação múltipla para dados faltantes, o que minimiza o risco de viés de atrito.	Algumas preocupações Justificativa: Não há informações sobre como as desistências foram tratadas e analisadas.	Baixo risco Justificativa: O estudo relatou que todos os participantes, exceto um no grupo de Liraglutida devido a náuseas, completaram o estudo.
Aferição dos desfechos MACE	x	x	x	x	Baixo risco Justificativa: o cegamento foi mantido para avaliadores de desfechos.	x
Aferição dos desfechos Mudança percentual do peso corporal (total, ≥ 5% e > 10%)	x	Baixo risco Justificativa: O estudo foi duplo-cego, o que sugere que os avaliadores de desfechos também foram cegados em relação à alocação dos participantes, o que minimiza o risco de viés de detecção.	x	x	x	x

Aferição dos desfechos Redução média de peso	Baixo risco Justificativa: Como o estudo é duplo-cego, presume-se que os avaliadores dos desfechos também foram cegados. Isso minimiza o risco de viés na avaliação dos desfechos do estudo.	x	x	x	x	Baixo risco Justificativa: desfecho duro não afetado pela falta de cegamento dos avaliadores/pesquisadores.
Aferição dos desfechos Medidas antropométricas	Baixo risco Justificativa: Como o estudo é duplo-cego, presume-se que os avaliadores dos desfechos também foram cegados. Isso minimiza o risco de viés na avaliação dos desfechos do estudo.	X	x	x	x	x
Aferição dos desfechos Parâmetros cardiovasculares	x	x	Baixo risco Justificativa: Como o estudo foi duplo-cego, incluindo avaliadores dos desfechos, há baixo risco de viés de detecção. Os desfechos primários relacionados à variabilidade da frequência cardíaca foram avaliados usando monitoramento Holter de forma padronizada e cega. A análise dos dados de ecocardiografia foi realizada por um observador que estava	Baixo risco Justificativa: Os investigadores que revisaram os testes de monitoramento de pressão arterial e frequência cardíaca estavam cegos para a alocação do tratamento, o que reduz o risco de viés de detecção.	x	x

			cego para o protocolo de tratamento, reduzindo o risco de viés de detecção.			
Aferição dos desfechos Parâmetros metabólicos	x	X	x	x	x	Baixo risco Justificativa: desfecho duro não afetado pela falta de cegamento dos avaliadores/pesquisadores.
Relato seletivo dos desfechos MACE	x	X	x	x	Baixo risco Justificativa: todos os desfechos propostos foram claramente reportados e não houve evidência de seleção de relatos.	x
Relato seletivo dos desfechos Mudança percentual do peso corporal total ($\geq 5\%$ e $> 10\%$)	x	Baixo Risco Justificativa: Todos os desfechos de interesse propostos no início do estudo, e os resultados são apresentados de forma detalhada.	x	x	x	x
Relato seletivo dos desfechos Redução média de peso	Baixo risco Justificativa: Todos os desfechos e os resultados são apresentados de forma detalhada.	x	x	x	x	Baixo risco Justificativa: todos os desfechos propostos foram claramente reportados.

Relato seletivo dos desfechos Medidas antropométricas	Baixo risco Justificativa: Todos os desfechos de interesse propostos no início do estudo, e os resultados são apresentados de forma detalhada.	X	X	X	X	X
Relato seletivo dos desfechos parâmetros cardiovasculares	X	X	Baixo risco Justificativa: Todos os desfechos de interesse propostos no início do estudo, e os resultados são apresentados de forma detalhada.	Baixo risco Justificativa: Os resultados foram claramente relatados para os desfechos primários e secundários especificados, incluindo análises detalhadas de variáveis secundárias, como o efeito sobre o controle glicêmico e a pressão arterial.	X	X
Relato seletivo dos desfechos parâmetros metabólicos	X	X	X	X	X	Baixo risco Justificativa: todos os desfechos propostos foram claramente reportados e não houve evidência de seleção de relatos.
Risco de viés global	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações

Fonte: Elaboração própria.

Figura 6. Risco de viés dos ECR.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Ahmad, 2019 - Redução média de peso	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
	Ahmad, 2019 - Diâmetro abdominal sagital	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
	Ahmad, 2019 - Circunferência cintura-quadril	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
	Davies, 2015 (SCALE Diabetes) - Mudança % peso	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
	Khumarathurai 2017 e 2021 (AddHope2) - parâmetros cardiovasculares	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
	Liakos, 2018 - parâmetros cardiovasculares	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
	Marso, 2016 (LEADER) - MACE	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Matikainem, 2018 - Redução média de peso	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖
Matikainem, 2018 - parâmetros metabólicos	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊖ Some concerns
⊕ Low

Fonte: Elaboração própria .

MAPESolutions – Dossiê de ATS
Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

7.10.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Um total de 6 ECR - 7 artigos foram avaliados. Os resultados estão descritos de acordo com o desfecho de interesse. Os resultados dos desfechos avaliados dos estudos incluídos estão apresentados no Quadro 9.

Desfechos Primários

Desfecho primário composto (MACE)

O estudo de Marso et al. (2016)(79) avaliou o desfecho primário que foi definido como a primeira ocorrência de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal (MACE). O estudo encontrou que esse desfecho ocorreu em 13,0% dos pacientes no grupo da Liraglutida, em comparação com 14,9% no grupo placebo, com uma razão de risco (hazard ratio, HR) de 0,87 (IC 95%, 0,78 a 0,97; $p < 0,001$ para não inferioridade e $p = 0,01$ para superioridade)(79). Esse resultado é estatisticamente significativo e reforça a eficácia da Liraglutida na prevenção de eventos cardiovasculares maiores. A diferença observada entre os grupos sugere um benefício clínico substancial da Liraglutida, especialmente em pacientes de alto risco.

A mortalidade por causas cardiovasculares foi significativamente menor no grupo Liraglutida (4,7%) em comparação ao placebo (6,0%), com HR de 0,78 (IC 95%, 0,66 a 0,93; $p = 0,007$) (79). Esse resultado também é estatisticamente significativo, indicando que a Liraglutida reduz o risco de morte cardiovascular de forma relevante. A magnitude da redução é clinicamente importante, especialmente em uma população com elevado risco cardiovascular.

Embora o estudo tenha mostrado uma tendência de menor incidência de infarto do miocárdio (6,3% no grupo Liraglutida versus 7,3% no grupo placebo; HR 0,86; IC 95%, 0,73 a 1,00; $p = 0,046$) e AVC não fatal (3,7% versus 4,3%, respectivamente; HR 0,86; IC 95%, 0,71 a 1,06; $p = 0,16$), apenas o infarto mostrou significância estatística marginal(79). Isso sugere que, embora a Liraglutida tenha impacto positivo sobre esses eventos, os efeitos não são tão robustos quanto nos desfechos primários. No entanto, o valor de p próximo ao limite de significância (0,046 para infarto) merece atenção, pois indica uma tendência de benefício que pode ser relevante em estudos futuros com maior poder estatístico.

A mortalidade por todas as causas também foi menor no grupo Liraglutida (8,2%) comparado ao placebo (9,6%), com HR de 0,85 (IC 95%, 0,74 a 0,97; $p = 0,02$) (79). Este é um dado significativo, tanto estatisticamente quanto clinicamente, uma vez que a redução na mortalidade geral reflete benefícios amplos para a saúde dos pacientes, além do controle glicêmico. A diminuição da mortalidade total é um dos desfechos mais importantes, dado que abrange todas as causas possíveis de morte e reflete o impacto global do tratamento.

A hospitalização por insuficiência cardíaca foi levemente inferior no grupo Liraglutida (4,7%) em relação ao placebo (5,3%), com HR de 0,87 (IC 95%, 0,73 a 1,05; $p = 0,14$) (79). No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa, o que sugere que o efeito da Liraglutida na insuficiência cardíaca é incerto. A ausência de significância pode ser explicada pela natureza complexa da insuficiência cardíaca, que depende de múltiplos fatores além do controle glicêmico.

Em conclusão, o estudo de Marso et al. (2016)(79), estabelece que a Liraglutida pode oferecer benefícios substanciais na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular, com um perfil de segurança aceitável.

Perda de peso

No estudo de Ahmadi et al. (2018)(94) o efeito da Liraglutida na perda de peso foi um dos achados mais significativos do estudo. Após 24 semanas de tratamento, o grupo que recebeu Liraglutida 1,8 mg diariamente apresentou uma redução média de peso de $3,8 \pm 3,1$ kg. Em contraste, o grupo placebo não demonstrou alteração significativa no peso corporal. A diferença entre os grupos, ajustada para o valor basal, foi de $3,8 \pm 2,9$ kg ($p < 0,0001$). Este resultado é particularmente relevante considerando que todos os participantes já estavam em tratamento com múltiplas injeções diárias de insulina, uma terapia que frequentemente está associada ao ganho de peso. A magnitude da perda de peso observada é clinicamente significativa, pois uma redução de 5% do peso corporal já é considerada benéfica para o controle metabólico em pacientes com DM2. Além disso, a perda de peso pode contribuir para melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a necessidade de doses elevadas de insulina, potencialmente diminuindo o risco de hipoglicemia.

Mudança no percentual do peso corporal (total, $\geq 5\%$ e $> 10\%$)

No estudo de Davies et al. (2015)(73) a perda de peso foi uma das principais variáveis avaliadas. Os resultados demonstraram que os pacientes que utilizaram Liraglutida 3,0 mg apresentaram uma perda de peso média de 6,0% (6,4 kg), significativamente superior ao grupo placebo, que teve uma perda de apenas 2,0% (2,2 kg). A diferença entre o Liraglutida 3,0 mg e o placebo foi de -4,00% (IC 95%: -5,10% a -2,90%; $P < 0,001$), o que indica uma diferença estatisticamente significativa e clinicamente relevante. Da mesma forma, o Liraglutida 1,8 mg também se mostrou superior ao placebo, com uma perda média de 4,7% (5,0 kg) e uma diferença estimada de -2,71% (IC 95%: -4,00% a -1,42%; $P < 0,001$). Esses dados reforçam a eficácia da intervenção, com maior impacto na dose mais elevada de Liraglutida.

Além da perda de peso média, a proporção de pacientes que perdeu 5% ou mais do peso corporal também foi significativamente maior nos grupos tratados com Liraglutida. No grupo de 3,0 mg, 54,3% dos participantes alcançaram essa meta, comparado a apenas 21,4% no grupo placebo (diferença estimada de 32,9%, $P < 0,001$). Essa diferença estatística persiste na análise da proporção de participantes que perderam mais de 10% do peso corporal, onde 25,2% dos pacientes no grupo de 3,0 mg atingiram esse marco, em comparação a apenas 6,7% no grupo placebo (diferença estimada de 18,5%, $P < 0,001$). Esses resultados evidenciam o impacto clinicamente significativo da intervenção, particularmente com a dose de 3,0 mg.

Desfechos Secundários

Medidas antropométricas

No estudo de Ahmad et al. (2018)(94) a redução na circunferência da cintura é um indicador importante de diminuição da gordura visceral, que está fortemente associada ao risco cardiovascular e à resistência à insulina. O grupo tratado com Liraglutida apresentou uma redução média de $2,9 \pm 4,3$ cm na circunferência da cintura, enquanto o grupo placebo teve uma redução mínima de $0,2 \pm 3,6$ cm. A diferença ajustada entre os grupos foi de $2,6 \pm 4,0$ cm ($p = 0,0005$). Esta redução significativa na circunferência da cintura sugere que a Liraglutida pode ter um efeito benéfico na distribuição de gordura corporal, potencialmente reduzindo o risco cardiometabólico associado à obesidade abdominal.

O diâmetro sagital abdominal é uma medida que se correlaciona fortemente com a quantidade de gordura visceral. O grupo Liraglutida apresentou uma diminuição de $1,1 \pm 1,7$ cm no diâmetro sagital abdominal, enquanto o grupo placebo não mostrou redução. A diferença

ajustada foi de $1,1 \pm 1,7$ cm ($p = 0,0008$). Esta redução significativa corrobora os achados da circunferência da cintura e reforça a hipótese de que a Liraglutida pode ter um efeito específico na redução da gordura visceral, que é metabolicamente mais ativa e associada a maior risco cardiovascular.

Interessantemente, o estudo também observou uma redução significativa na circunferência do quadril no grupo Liraglutida ($2,3 \pm 4,1$ cm), em contraste com um pequeno aumento no grupo placebo ($0,6 \pm 3,6$ cm). A diferença ajustada foi de $2,8 \pm 3,8$ cm ($p = 0,0001$). Este resultado é notável, pois sugere que a perda de peso induzida pela Liraglutida não se limita apenas à região abdominal, mas também afeta a distribuição de gordura na região glúteo-femoral.

Apesar das reduções significativas tanto na circunferência da cintura quanto na do quadril, não houve diferença significativa na relação cintura-quadril entre os grupos ($p = 0,51$). Este achado é intrigante e sugere que a Liraglutida pode promover uma redução proporcional de gordura em diferentes regiões do corpo, mantendo a distribuição relativa de gordura corporal.

O estudo de Davies et al. (2015)(73) avaliou os resultados em relação à circunferência da cintura e ao IMC também foram estatisticamente significativos, com o Liraglutida 3,0 mg promovendo reduções maiores do que o placebo. A redução média na circunferência da cintura foi de -6,1 cm no grupo de 3,0 mg, comparado a -2,7 cm no grupo placebo (diferença estimada de -3,22 cm, $P < 0,001$). Em termos de IMC, a redução média foi de -2,2 unidades no grupo de 3,0 mg, enquanto no placebo foi de -0,8 ($P < 0,001$). Esses achados são importantes, uma vez que a circunferência da cintura é um marcador robusto de risco cardiovascular, especialmente em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2.

Parâmetros metabólicos

No estudo de Ahmadi et al. (2018)(94) a adiponectina foi avaliada. Ela é uma adipocina com propriedades anti-inflamatórias e sensibilizadoras de insulina. Embora tenha havido uma mudança significativa nos níveis de adiponectina dentro do grupo Liraglutida, não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo placebo (diferença ajustada: $0,8 \pm 3,3$ mg/L, $p = 0,17$). Este resultado é surpreendente, considerando as melhorias observadas nas medidas antropométricas e no peso corporal. A falta de um aumento significativo nos níveis de adiponectina pode sugerir que os efeitos metabólicos benéficos da

Liraglutida não são mediados primariamente por mudanças nesta adipocina específica. Alternativamente, pode ser necessário um período de tratamento mais longo para observar mudanças significativas nos níveis de adiponectina.

Uma análise adicional revelou que níveis mais baixos de HbA1c e glicose média no início do estudo foram associados a maiores reduções na circunferência da cintura e no diâmetro sagital abdominal no grupo Liraglutida. Este achado é particularmente interessante, pois sugere que o controle glicêmico basal pode ser um fator importante na determinação da eficácia da Liraglutida na redução da gordura abdominal. Isso pode ter implicações clínicas importantes, indicando que a introdução precoce da Liraglutida, quando o controle glicêmico ainda é relativamente bom, pode maximizar seus benefícios na composição corporal.

O estudo de Davies et al. (2015)(73) avaliou o impacto do Liraglutida sobre o controle glicêmico. O Liraglutida 3,0 mg foi associado a uma redução significativa nos níveis de HbA1c, com uma diminuição média de -1,3% ($P < 0,001$) em comparação ao placebo (-0,3%). A magnitude dessa redução reflete não apenas a eficácia do Liraglutida em promover a perda de peso, mas também o seu efeito direto no controle glicêmico, possivelmente mediado por sua ação na secreção de insulina e supressão do glucagon. A Liraglutida 1,8 mg também apresentou uma redução significativa na HbA1c, embora de menor magnitude em comparação com a dose de 3,0 mg.

A significância estatística também foi mantida na proporção de pacientes que atingiram a meta de HbA1c inferior a 7,0%. No grupo de 3,0 mg, 69,2% dos pacientes alcançaram essa meta, comparado a 27,2% no grupo placebo (*Odds Ratio* de 8,79, $P < 0,001$). Além disso, o grupo que utilizou Liraglutida 3,0 mg também apresentou melhorias significativas em outros marcadores metabólicos, como a redução da glicemia em jejum e a resistência à insulina (HOMA-IR), reforçando a relevância clínica da intervenção.

O estudo de Liakos et al. (2018)(97) avaliou o efeito da Liraglutida sobre a pressão arterial ambulatorial em pacientes hipertensos com DM2 convencionalmente controlados num período de apenas 16 semanas. O principal achado do estudo foi uma redução significativa da pressão arterial sistólica (PAS) de 24 horas no grupo tratado com Liraglutida, com uma diferença média de -5,73 mmHg em relação ao placebo (IC 95%: -9,81 a -1,65; esta redução foi particularmente evidente durante o período diurno, com uma diferença de -6,43 mmHg (IC 95%: -10,63 a -2,24; $P=0,003$). Esses resultados indicam uma clara significância estatística, o que reforça o potencial da Liraglutida como uma intervenção para reduzir a PAS em pacientes com DM2 e hipertensão. No entanto, a redução da PAS noturna não alcançou significância estatística

(diferença de -3,44 mmHg; $P=0,15$). Isso sugere que o efeito da Liraglutida na pressão arterial é predominantemente diurno. Criticamente, isso pode limitar o impacto geral da droga, já que a pressão arterial noturna é um importante preditor de eventos cardiovasculares.

Diferentemente da PAS, a Liraglutida não apresentou efeito estatisticamente significativo na pressão arterial diastólica (PAD) de 24 horas (diferença de -1,42 mmHg; IC 95%: -4,25 a 1,40; $P=0,32$), com resultados semelhantes tanto para o período diurno quanto noturno. A ausência de uma redução significativa da PAD pode ser explicada por diversos fatores, incluindo o fato de que a Liraglutida, em outros estudos, também apresentou uma eficácia mais consistente na redução da PAS em comparação com a PAD. Criticamente, uma modesta redução da PAD pode indicar que o mecanismo de ação da Liraglutida, embora benéfico para o controle sistólico, não influencia diretamente os fatores que modulam a pressão diastólica.

O estudo também avaliou o relacionado a secreção do sódio, não encontrando diferenças significativas na excreção de sódio entre os grupos tratados com Liraglutida e placebo (diferença de -2,94 mmol/24-h; IC 95%: -45,20 a 39,33; isso sugere que o efeito da Liraglutida sobre a pressão arterial não está relacionado à excreção prejudicada de sódio ou a alterações significativas na função renal. A ausência de uma resposta natriurética contrasta com alguns estudos anteriores que sugeriram que a Liraglutida poderia promover natriurese, o que poderia, em parte, explicar sua capacidade de reduzir a pressão arterial. Essa discrepância pode ser atribuída à curta duração do tratamento (cinco semanas), à dosagem utilizada ou às características específicas do paciente.

A função renal, medida pela taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), também não apresentou alterações significativas entre os grupos (diferença de -4,93 ml/min/1,73 m²; $P=0,28$). Este achado reforça a segurança da Liraglutida em termos de preservação da função renal no curto prazo, embora estudos de longo prazo sejam necessários para confirmar essa segurança.

A Liraglutida mostrou-se eficaz no controle glicêmico, com uma redução significativa da glicemia de jejum (-1,78 mmol/l; $P=0,002$) e da HbA1c (-0,47%; $P=0,02$) em comparação com o placebo. Esses achados corroboram os efeitos já bem propostos da Liraglutida na melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. Entretanto, o estudo não encontrou uma redução significativa na resistência à insulina (medida pelo índice HOMA-IR), o que sugere que o efeito glicêmico da Liraglutida pode não ser mediado por uma melhoria direta na sensibilidade à insulina, mas sim por outros mecanismos, como o aumento da secreção de insulina ou a redução da produção hepática de glicose.

Houve uma redução significativa nos níveis de colesterol total com a Liraglutida (-0,43 mmol/l; $P=0,01$), o que pode contribuir para a redução do risco cardiovascular no longo prazo. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de LDL, HDL ou triglicerídeos, o que sugere que o efeito lipídico da Liraglutida pode ser modesto.

Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos, com os mais comuns no grupo Liraglutida sendo cefaleia, náusea e tontura. Isso reforça o perfil de segurança já conhecido da Liraglutida, embora a curta duração do estudo limite a avaliação de eventos adversos de longo prazo.

Os resultados de Liakos et al. (2018)(97) oferecem evidências sólidas de que a Liraglutida pode reduzir a pressão arterial sistólica e melhorar o controle glicêmico em pacientes com DM2 e hipertensão. No entanto, a elevação na FC levanta questões sobre o balanço risco-benefício da Liraglutida, especialmente para pacientes com risco cardiovascular elevado. Além disso, a falta de efeito sobre a pressão arterial diastólica e a excreção de sódio indica que o mecanismo subjacente à redução da PAS pode ser mais complexo do que originalmente pensado, possivelmente envolvendo efeitos vasculares diretos, e não mudanças no volume de fluido corporal. A curto prazo, a Liraglutida parece ser uma opção eficaz para o controle da pressão arterial e da glicemia.

O estudo de Matikainen et al. (2018)(98) investigou os efeitos do Liraglutida no metabolismo lipídico pós-prandial. O tratamento com Liraglutida produziu uma melhora significativa no controle glicêmico. A redução na glicemia de jejum foi de 1,9 mmol/L ($P = 0,001$), e os níveis de HbA1c reduziram em 0,5% ($P = 0,005$). Esses resultados indicam uma melhora substancial na glicemia de jejum e no controle glicêmico a longo prazo. Além disso, a redução pós-prandial dos níveis de glicose e insulina no grupo Liraglutida, comparada ao placebo, também foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$). Este efeito é particularmente relevante, dado o papel central que a hiperglicemia crônica desempenha na patogênese das complicações micro e macrovasculares do DM2. O fato de a Liraglutida melhorar o controle glicêmico mesmo em pacientes com diabetes bem controlado sugere um benefício adicional, além dos efeitos de perda de peso observados no grupo.

Ambos os grupos (Liraglutida e placebo) apresentaram reduções na gordura hepática, com o grupo Liraglutida mostrando uma redução de 31% em relação ao valor basal ($P = 0,001$), enquanto o grupo placebo teve uma redução de 18% ($P = 0,028$). Embora essas reduções tenham sido significativas dentro dos grupos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Liraglutida versus placebo) em termos de perda de gordura hepática ($P > 0,05$). Isso

sugere que os efeitos do Liraglutida sobre a gordura hepática podem ser parcialmente mediados pela perda de peso, uma vez que ambos os grupos foram submetidos a uma intervenção dietética para alcançar uma perda de peso semelhante.

Um dos achados notáveis do estudo foi a ausência de mudanças significativas na lipogênese hepática e nos níveis de β -hidroxibutirato, marcador de oxidação de gordura hepática, em ambos os grupos ($P > 0,05$). Isso contrasta com evidências prévias de estudos *in vitro* que sugerem que a Liraglutida pode suprimir a lipogênese hepática e promover a oxidação de ácidos graxos. No presente estudo, os autores não encontraram suporte para essas hipóteses no contexto clínico, o que pode indicar que esses efeitos são menores ou dependem de condições experimentais específicas não replicadas no cenário clínico do DM2 controlado.

A redução nos níveis de triglicerídeos pós-prandiais, quilomícrons e VLDL foi significativa no grupo Liraglutida, enquanto o grupo placebo não apresentou mudanças relevantes. As reduções pós-prandiais dos triglicerídeos no grupo Liraglutida tiveram $P < 0,05$ em comparação com o placebo. A atenuação das respostas de partículas remanescentes, ricas em colesterol, também foi estatisticamente significativa no grupo Liraglutida ($P < 0,05$), sugerindo um efeito direto do Liraglutida na melhora do metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos. A análise de importância relativa indicou que aproximadamente 50% da variação nos triglicerídeos pós-prandiais foi explicada pela redução nos níveis de apoCIII, um regulador-chave do metabolismo lipídico, com menos de 10% da variação explicada pela perda de peso, controle glicêmico ou redução na gordura hepática.

Parâmetros cardiovasculares:

O estudo Davies et al. (2015)(73) também analisou os efeitos da Liraglutida sobre o perfil lipídico e biomarcadores de risco cardiovascular. A dose de 3,0 mg foi associada a uma redução significativa nos níveis de triglicerídeos (-14,68%, $P < 0,001$) e colesterol VLDL (-14,10%, $P < 0,001$), em comparação ao placebo. Além disso, houve uma redução significativa nos níveis de proteína C reativa, um marcador inflamatório frequentemente elevado em pacientes com obesidade e diabetes. Esses efeitos sugerem um benefício adicional do Liraglutida na modulação do risco cardiovascular, embora sejam necessários estudos de longa duração para confirmar esses achados.

Os resultados do estudo de Davies et al. (2015)(73) são altamente significativos e demonstram a eficácia do Liraglutida na perda de peso e no controle glicêmico em pacientes

com DM2 e sobrepeso ou obesidade. A magnitude da perda de peso observada com a dose de 3,0 mg, aliada à melhora no controle glicêmico e nos marcadores metabólicos, sugere que o Liraglutida é uma ferramenta valiosa no manejo dessa população de pacientes.

O estudo de Kumarathurai et al. (2017)(95) investigou os efeitos da Liraglutida sobre a FC e a VFC em pacientes com DM2 recém-diagnosticados e DAC estável. Um dos principais achados foi o aumento significativo da FC após o uso da Liraglutida. A média da FC aumentou em 6,9 batimentos por minuto (bpm) ($P = 0,003$) quando comparada ao placebo, evidenciando um efeito cronotrópico positivo da Liraglutida. Notavelmente, o aumento da FC foi mais pronunciado durante a noite, com um acréscimo de 6,34 bpm ($P = 0,026$), enquanto o aumento diurno (5,66 bpm) não alcançou significância estatística ($P = 0,083$). Esse aumento persistente da FC durante o período de repouso, um momento tipicamente associado a uma predominância da atividade parassimpática, sugere um impacto potencialmente prejudicial da Liraglutida sobre a regulação autonômica circadiana. A frequência cardíaca elevada durante o sono pode predispor esses pacientes a um maior risco cardiovascular a longo prazo, considerando que a manutenção de uma FC mais baixa à noite é importante para o equilíbrio simpático-parassimpático e para a proteção cardiovascular.

Além do aumento na FC, observou-se uma redução significativa na VFC, indicando uma perturbação na função autonômica. O desvio padrão dos intervalos batimento a batimento (NN) do inglês *“SD of beat-to-beat (NN) intervals”* (SDNN), um dos principais indicadores da VFC, diminuiu em 33,93 ms após o uso da Liraglutida ($P < 0,001$). Essa redução é clinicamente relevante, uma vez que a SDNN mais baixa está associada a um pior prognóstico cardiovascular, incluindo risco aumentado de eventos como arritmias e morte súbita. Da mesma forma, a raiz média quadrática das diferenças sucessivas, do inglês *“root mean square of successive differences”* (RMSSD), outro importante marcador da atividade parassimpática, também sofreu uma redução significativa ($P = 0,025$). Esses achados indicam que a Liraglutida, apesar de suas melhorias metabólicas, como a perda de peso e a redução da hemoglobina glicada (HbA1c), pode estar associada a um efeito sobre o controle autonômico cardíaco, diminuindo a atividade parassimpática e, portanto, a VFC.

Os parâmetros de domínio de frequência da VFC corroboraram os achados de redução da atividade parassimpática. A potência na banda de alta frequência (HF), que reflete a atividade parassimpática, foi significativamente reduzida com o uso da Liraglutida ($P = 0,026$), assim como a potência na banda de baixa frequência (LF) ($P = 0,029$), que é modulada tanto pelo sistema simpático quanto pelo parassimpático. A razão LF/HF, amplamente utilizada para avaliar o

equilíbrio entre as atividades simpática e parassimpática, não apresentou alteração significativa, sugerindo que, embora tenha havido uma diminuição da atividade parassimpática, a relação entre os sistemas simpático e parassimpático permaneceu relativamente estável. Entretanto, esse resultado pode ser uma consequência da redução simultânea das potências LF e HF, o que mantém a razão inalterada. Isso levanta questionamentos sobre a sensibilidade da razão LF/HF para detectar mudanças sutis na modulação autonômica quando ambas as bandas de frequência sofrem alterações simultâneas.

Esses resultados apontam para um desequilíbrio simpatovagal provocado pela Liraglutida, com uma redução clara na atividade parassimpática. Esse desequilíbrio é particularmente evidente durante o período noturno, quando a SDNN e a RMSSD caíram significativamente, indicando uma perda da regulação parassimpática que normalmente seria predominante durante o sono. O aumento concomitante da FC noturna e a redução dos indicadores de atividade vagal sugerem que a Liraglutida pode prejudicar a recuperação autonômica noturna, que é essencial para a saúde cardiovascular de longo prazo.

Apesar das melhorias metabólicas observadas no estudo — como a significativa perda de peso (-4,2 kg; $P < 0,001$) e a redução da HbA1c (-0,4%; $P < 0,001$) —, essas não se traduziram em benefícios na VFC. Isso é importante, pois sugere que a Liraglutida tem um efeito direto sobre o sistema nervoso autônomo, independente das melhorias metabólicas. A literatura indica que tanto a perda de peso quanto a melhora no controle glicêmico geralmente estão associadas a um aumento da VFC, o que não foi observado neste estudo. A análise de regressão linear demonstrou que as reduções na SDNN e na RMSSD não foram influenciadas pelas alterações em peso, HbA1c, glicemia de jejum ou outros parâmetros metabólicos, reforçando a hipótese de que os efeitos da Liraglutida no sistema nervoso autônomo são diretos e não mediados por melhorias metabólicas.

O estudo de Kumarathurai et al. (2021)(96) investiga os efeitos da Liraglutida, sobre as configurações de função diastólica em pacientes com DM2 e doença arterial coronariana (DAC). O estudo demonstrou que a Liraglutida não melhorou os parâmetros diastólicos avaliados. Em vez disso, observou-se uma redução significativa na velocidade e' média e na velocidade lateral e' (-0,57 cm/se -0,74 cm/s, respectivamente). Essa causa foi associada a um aumento na FC induzida pela Liraglutida. Não houve mudanças significativas nos demais parâmetros, como a relação E/A, o pico da onda E, e o volume atrial esquerdo.

O estudo demonstrou um aumento significativo na FC após o tratamento com Liraglutida (+6,16 bpm). Esse aumento pode ter influência sobre a função diastólica, indicando

que o aumento da FC pode ter mascarado potenciais benefícios da Liraglutida sobre o relaxamento ventricular. A Liraglutida foi associada a melhorias em parâmetros metabólicos, como redução de peso e controle glicêmico. No entanto, essas melhorias não se refletiram em melhorias significativas na função diastólica dos pacientes avaliados. A pressão arterial sistólica e diastólica não apresentou alterações significativas após o tratamento.

Embora esse estudo tenha encontrado uma piora em um parâmetro da função diastólica (velocidade e'), essa alteração parece estar fortemente associada ao aumento da FC, um efeito conhecido dos análogos do GLP-1. Esse resultado aborda questões sobre o impacto negativo da Liraglutida no relaxamento ventricular, um aspecto relevante para pacientes com disfunção diastólica. Além disso, apesar das melhorias metabólicas causadas pela Liraglutida, como perda de peso e melhor controle glicêmico, essas não se traduziram em benefícios diretamente à função diastólica.

Os resultados sugerem que, em pacientes com DM2, DAC e fração de ejeção preservada, a Liraglutida não melhora a função diastólica e pode, de fato, agravar alterações como a velocidade e' devido à FC. Clinicamente, isso pode indicar a necessidade de coadministração de medicamentos que limitem o aumento da FC, como betabloqueadores, ao se prescrever agonistas de GLP-1 para pacientes com risco de disfunção diastólica.

Em resumo, o estudo contribui para a compreensão dos efeitos cardiovasculares da Liraglutida, mas também ressalta as complexidades envolvidas no tratamento de pacientes com DM2 e comorbidades cardiovasculares, detectando que intervenções direcionadas à função diastólica mais especificamente sejam necessárias.

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração. Primeiramente, não houve cálculo de tamanho de amostra específico para detectar mudanças nos parâmetros de função diastólica, uma vez que o estudo foi desenhado para avaliar mudanças na função sistêmica. Além disso, a homogeneidade da amostra (pacientes com DAC e DM2 de início recente e relativamente bem controlado) limita a generalização dos resultados para a população mais ampla.

O estudo de Liakos et al. (2018)(97) demonstrou que a Liraglutida aumentou significativamente a FC média de 24 horas, com uma diferença de 6,16 batidas/minuto em relação ao placebo (IC 95%: 3,25 a 9,07; $P < 0,001$). Esse aumento foi consistente tanto durante o dia quanto à noite, o que levanta preocupações sobre os possíveis efeitos adversos desse aumento periódico na FC. Embora o aumento da FC seja um achado consistente em estudos

com agonistas do receptor GLP-1, sua relevância clínica ainda é incerta. Um aumento na FC pode ser um mecanismo compensatório para a redução da pressão arterial, mas também pode implicar em um maior risco cardiovascular a longo prazo.

Eventos adversos

No que diz respeito aos efeitos adversos, no estudo de Marso et al. (2016)(79), após seguimento médio de 3,8 anos, a Liraglutida foi associada a um maior número de eventos gastrointestinais, como náusea e vômito, que foram as principais causas de descontinuação do tratamento. Houve uma incidência maior de doença da vesícula biliar no grupo Liraglutida (3,1% versus 1,9%, $p < 0,001$). não foi observada uma diferença significativa na ocorrência de pancreatite. O número de relatos de pancreatite foi menor nos pacientes em uso de liraglutida (18 casos versus 23 no grupo placebo), enquanto a de câncer de pâncreas foi maior (13 casos versus 5 no grupo placebo), mas essas diferenças não foram significativas.

Quadro 9. Resultados dos desfechos avaliados dos estudos incluídos.

Autor/ Ano	Intervenção x comparador	Desfechos	Tempo de seguimento	Principais resultados	Principais conclusões do estudo
Ahmad, 2019	Liraglutida = 1,8 mg diariamente x Placebo	Perda de Peso Circunferência da Cintura Diâmetro Abdominal Sagita Circunferência do Quadril Relação Cintura-Quadril Circunferência da Abdominal	Mudanças dos valores de linha de base para 24 semanas.	- Perda de Peso: Liraglutida: Redução média de peso de 3,8 kg. Placebo: Sem mudança significativa de peso. - Circunferência da Cintura: Liraglutida: Redução de $2,9 \pm 4,3$ cm. Placebo: Redução de $0,2 \pm 3,6$ cm Diferença média ajustada pela linha de base: $2,6 \pm 4,0$ cm, $p = 0,0005$ - Diâmetro Abdominal Sagital: Liraglutida: Redução de $1.1 \pm 1,7$ cm. Placebo: $0,0 \pm 1,8$ cm Diferença média ajustada pela linha de base: $1,1 \pm 1,7$ cm, $p = 0,0008$. - Circunferência do Quadril:	Diâmetro abdominal sagital diminuiu em média 1,1 cm no grupo liraglutida, sem redução no grupo placebo. A relação cintura-quadril não mostrou diferença significativa entre os grupos (diferença média ajustada pela linha de base: 0,0 cm, $p = 0,51$). Os níveis de adiponectina não apresentaram diferença significativa entre os grupos após ajuste pela linha de base.

				Liraglutida: Redução de 2,3 cm. Placebo: Aumento de 0,6 cm. - Relação Cintura-Quadril: Liraglutida: Sem mudança significativa (diferença ajustada de linha de base: 0,0 cm). Placebo: Sem mudança significativa. - Níveis de Adiponectina: Liraglutida: Aumento de 1,43 mg/L. Placebo: Aumento de 0,56 mg/L.	
Davies et al., 2015 Estudo SCALE Diabetes	Liraglutida subcutâneo 3,0 mg ou 1,8 mg x Placebo	Primários: Mudança percentual do peso corporal. Secundários: Controle de HbA1c, mudanças na circunferência da cintura, frequência de eventos adversos, efeitos sobre a	56 semanas de intervenção com uma extensão de 12 semanas sem tratamento.	- Perda de Peso Total: Liraglutida (3,0 mg): 6,0% (6,4 kg) Liraglutida (1,8 mg): 4,7% (5,0 kg) Placebo: 2,0% (2,2 kg) Diferença estimada: Liraglutida (3,0 mg) vs. placebo: -4,00% [IC 95%, -5,10% a -2,90%]	Liraglutida foi eficaz na redução do peso e melhoria do controle glicêmico em pacientes com DM2 e sobrepeso ou obesidade A segurança cardiovascular do liraglutida foi uma consideração chave, com eventos cardiovasculares adversos sendo cuidadosamente monitorados.

		pressão arterial e perfil lipídico		Liraglutida (1,8 mg) vs. placebo: -2,71% [IC 95%, -4,00% a -1,42%] P < 0,001 para ambas as comparações - Percentual de Participantes com Perda de Peso ≥ 5%: Liraglutida (3,0 mg): 54,3% Liraglutida (1,8 mg): 40,4% Placebo: 21,4% Diferença estimada: Liraglutida (3,0 mg) vs placebo: 32,9% [IC 95%, 24,6% a 41,2%] Liraglutida (1,8 mg) vs placebo: 19,0% [IC 95%, 9,1% a 28,8%] P < 0,001 para ambas as comparações - Percentual de Participantes com Perda de Peso > 10%: Liraglutida (3,0 mg): 25,2% Liraglutida (1,8 mg): 15,9% Placebo: 6,7% Diferença estimada: Liraglutida (3,0 mg) vs. placebo: 18,5% [IC 95%, 12,7% a 24,4%], P < 0,001	
--	--	------------------------------------	--	--	--

				Liraglutida (1,8 mg) vs. placebo: 9,3% [IC 95%, 2,7% a 15,8%], P = 0,006	
Khumarathurai 2017 Estudo AddHope2	Liraglutida 1,8 mg adicionado a uma terapia a base de metformina x Placebo adicionado a uma terapia a base de metformina	Variação do ritmo cardíaco diurno Variabilidade da frequência cardíaca, avaliada por Holter de 24 horas	24 semanas com 2 semanas de <i>washout</i>	- Frequência Cardíaca Média (FCM): Liraglutida: aumento de 6,9 bpm Placebo: redução de 1,22 bpm - Variação do Ritmo Cardíaco Diurno: Liraglutida: aumento de 6,26 bpm Placebo: aumento de 0,60 bpm - Variação do Ritmo Cardíaco Noturno: Liraglutida: aumento de 7,26 bpm Placebo: aumento de 0,93 bpm	Pacientes com sobrepeso, com doença arterial coronariana estável e DM2 recém-diagnosticados, a liraglutida aumentou a frequência cardíaca e reduziu a variabilidade da frequência cardíaca. Isso ocorreu apesar da perda de peso significativa e da melhora nos parâmetros metabólicos. O estudo sugere que a liraglutida pode afetar o equilíbrio simpático-vagal, indicado pelo aumento da frequência cardíaca noturna e pela diminuição nos parâmetros de atividade parassimpática.
Khumarathurai 2021 Estudo AddHope2	Liraglutida 1,8 mg x Placebo	Avaliação dos parâmetros de função diastólica por ecocardiografia 2D, incluindo velocidades de enchimento diastólico inicial (E) e tardio (A), tempo de desaceleração	25 semanas com 2 semanas de <i>washout</i>	Liraglutida vs. Placebo: Parâmetros de função diastólica (indicadores de como o coração relaxa e se enche de sangue entre os batimentos). - Velocidades e' (um indicador chave de relaxamento do ventrículo esquerdo): Média e': Diminuiu de 6,11 cm/s para 5,62 cm/s com liraglutida, e de 5,76 cm/s para 5,84 cm/s	A terapia com liraglutida não melhorou os parâmetros de função diastólica em pacientes com DM2 e DAC, e a deterioração observada em e' pode estar relacionada ao aumento da frequência cardíaca causado pela liraglutida. Estes resultados sugerem que a liraglutida pode estar associada a um pior relaxamento do coração.

		da onda E (EDT), razão E/A, e velocidades anulares iniciais diastólicas		com placebo (diferença de tratamento -0,57 cm/s, p=0,023). Lateral e': Diminuiu de 7,02 cm/s para 6,62 cm/s com liraglutida, e aumentou de 6,52 cm/s para 6,85 cm/s com placebo (diferença de tratamento -0,74 cm/s, p=0,016). Septal e': Diminuiu de 5,34 cm/s para 5,01 cm/s com liraglutida, e de 5,24 cm/s para 5,3 cm/s com placebo (diferença de tratamento -0,28 cm/s, p=0,326). Outras medidas de função diastólica: - Razão E/A e Velocidade máxima de E: Medidas que avaliam o relaxamento do coração e a eficiência de enchimento do ventrículo não mostraram mudanças significantes entre os tratamentos com liraglutida e placebo. Volume atrial esquerdo e Tempo de desaceleração: Também não houve mudanças significantes nesses	
--	--	---	--	--	--

				parâmetros, indicando que o liraglutida não teve impacto na pressão dentro do coração ou na rapidez com que o sangue desacelera após entrar no ventrículo. - Frequência cardíaca: Aumento da frequência cardíaca observado com o tratamento de liraglutida, que foi de 67,67 bpm para 74,28 bpm, comparado a uma mudança de 68,03 bpm para 68,48 bpm no placebo (diferença de 6,16 bpm, $p=0,026$)	
Liakos 2018	Liraglutida 1,8 mg x Placebo	Pressão Arterial Diastólica (PAD) de 24 horas Pressão Arterial Sistólica (PAS) de 24 horas Frequência Cardíaca de 24 horas Excreção Urinária de Sódio	5 semanas	- Pressão Arterial Diastólica (PAD) de 24 horas Liraglutida: Diminuição média de 0,58 mmHg Placebo: Aumento médio de 0,84 mmHg Diferença entre os grupos: -1,42 mmHg (IC 95%: -4,25 a 1,40) - Pressão Arterial Sistólica (PAS) de 24 horas Liraglutida: Redução média de 5,73 mmHg Placebo: Aumento médio de 1,02 mmHg	

				Diferença entre os grupos: -5,73 mmHg (IC 95%: -9,81 a -1,65) - Frequência Cardíaca de 24 horas Liraglutida: Aumento médio de 8,55 batimentos por minuto Placebo: Aumento médio de 2,39 batimentos por minuto Diferença entre os grupos: 6,16 batimentos por minuto (IC 95%: 3,25 a 9,07) - Excreção Urinária de Sódio Liraglutida: Pequena redução não especificada Placebo: Pequena redução não especificada Diferença entre os grupos: -2,94 mmol/24h (IC 95%: -45,20 a 39,33)	
Marso 2016 - Estudo LEADER	Liraglutida 1,8 mg x Placebo	Eventos cardiovasculares Adversos Maiores (MACE) -Definição do desfecho: Combinação de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente	3,5 - 5 anos	- Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE) Liraglutida: 13,0% dos pacientes (608 de 4668) Placebo: 14,9% dos pacientes (694 de 4672) Diferença estatística: Redução de risco relativo de 13% com liraglutida (p = 0,01 para superioridade)	Liraglutida mostrou benefícios na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular.

		vascular cerebral não fatal. Morte Cardiovascular Infarto do Miocárdio Não Fatal Definição do desfecho: Ocorrência de infarto do miocárdio não resultante em morte. Acidente Vascular Cerebral Não Fatal Definição do desfecho: Ocorrência de acidente vascular cerebral não resultante em morte. Hospitalização por Insuficiência Cardíaca		- Morte Cardiovascular Liraglutida: 4,7% dos pacientes (219 de 4668) Placebo: 6,0% dos pacientes (279 de 4672) Diferença estatística: Redução de risco relativo de 22% com liraglutida ($p < 0.007$) - Infarto do Miocárdio Não Fatal Liraglutida: 3,8% dos pacientes (177 de 4668) Placebo: 4,3% dos pacientes (200 de 4672) Diferença estatística: Redução não significativa de risco relativo ($p = 0.22$) - Acidente Vascular Cerebral Não Fatal Liraglutida: 1,3% dos pacientes (62 de 4668) Placebo: 1,6% dos pacientes (76 de 4672) Diferença estatística: Redução não significativa de risco relativo ($p = 0.31$)	
--	--	--	--	--	--

				- Hospitalização por Insuficiência Cardíaca Liraglutida: 4,0% dos pacientes (186 de 4668) Placebo: 4,3% dos pacientes (202 de 4672) Diferença estatística: Redução não significativa de risco relativo (p = 0.14)	
Matikainen 2018	Liraglutida 1,8 mg diariamente, comparada com placebo, ambos em adição à terapia de fundo com metformina e dieta x Placebo	Avaliação de metabolismo de lipídios pós-prandial, glicemia, depósitos de gordura ectópica, e lipogênese hepática	16 semanas	- Perda de Peso Liraglutida: Redução de 2,4 kg (-2,5%). Placebo: Redução de 2,1 kg (-2,2%). - Gordura Hepática Liraglutida: Diminuição de 31%. Placebo: Diminuição de 18%. - HbA1c Liraglutida: Melhoria de 6,4 mmol/mol (0.6%). Placebo: Variação insignificante. - LDL-Colesterol (fasting) Liraglutida: Redução de 0,2 mmol/L (-10,2%).	A liraglutida produziu várias melhorias nos fatores de risco cardiometabólicos que não foram vistas no grupo placebo, apesar da perda de peso semelhante.

				Placebo: Sem alterações significativas. - Colesterol HDL em jejum Liraglutida: Estável. Placebo: Estável. - Triglicerídeos pós-prandial Liraglutida: Redução mencionada, mas não especificada numericamente Placebo: Sem mudanças significativas. - Concentrações de ApoCIII (jejum) Liraglutida: Redução de 11% em jejum e 14% após alimentação. Placebo: Estabilidade. - Concentrações de ApoCIII Pós-prandial Liraglutida: Redução significativa. Placebo: Sem mudanças significativas. - Partículas Aterogênicas Pós-prandial (RLP-Colesterol) Liraglutida: Redução significativa.	
--	--	--	--	---	--

				Placebo: Sem melhorias observadas.	
--	--	--	--	------------------------------------	--

7.10.5 Avaliação da qualidade geral da evidência

A avaliação da qualidade geral da evidência (GRADE) revela que o resultado obtido para o MACE, mudança no percentual do peso corporal e redução média de peso (desfechos primários) apresentaram moderado grau de certeza da evidência. Para os desfechos secundários, medidas antropométricas, parâmetros cardiovasculares e parâmetros metabólicos apresentaram baixo grau de certeza da evidência. Esses achados se justificam pelo rebaixamento no GRADE devido a (risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão) de acordo com o Quadro 10 abaixo.

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência- GRADE.

Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)							N de participantes		RESULTADOS
N Estudo	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Alternativa	Comparador	Qualidade da evidência
Desfecho: MACE									
1	ECR	Grave ¹	Não grave	Não grave	Não grave	Não avaliado	Liraglutida (n= 4668)	Placebo (n= 4672)	⊕⊕⊕ MODERADA
Desfecho: Mudança no percentual do peso corporal									
1	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ²	Não avaliado	Liraglutida 3,0 mg: (n=423) Liraglutida 1,8 mg: (n=212)	Placebo: 211	⊕⊕⊕ MODERADA
Desfecho: Redução média de peso									
2	ECR	Grave ³	Não grave	Não grave	Não grave	Não avaliado	Liraglutida (n= 4731)	Placebo (n= 4731)	⊕⊕⊕ MODERADA
Desfecho: Medidas antropométricas									
1	ECR	Grave ¹	Não grave	Grave ⁴	Não grave	Não avaliado	Liraglutida (n=63)	Placebo (n= 59)	⊕⊕ BAIXA
Desfecho: Parâmetros cardiovasculares									
2	ECR	Não grave	Grave ⁵	Grave ⁴	Não grave	Não avaliado	Liraglutida (n=44)	Placebo (n= 49)	⊕⊕ BAIXA
Desfecho: Parâmetros metabólicos									
1	ECR	Grave ⁶	Não grave	Grave ⁴	Não grave	Não avaliado	Liraglutida (n=4668)	Placebo (n= 4672)	⊕⊕ BAIXA

Legendas: IC: intervalo de confiança 95%; ECR: Ensaio Clínico randomizado

¹Grave devido ao estudo ser classificado como algumas preocupações no risco de viés, principalmente nos domínios relacionados ao fator de confundimento e dados faltantes (79).

²Em relação a perda de peso corporal em >10% o placebo e a Liraglutida não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos resultados (73).

³ Grave devido ao estudo ser classificado como algumas preocupações no risco de viés, principalmente no domínio relacionados ao fator de confundimento (94).

⁴ Grave devido ao desfecho avaliado ser um desfecho substituto (73,94)

⁵Grave devido a inconsistência encontrada nos resultados descritos nos estudos. Enquanto Davies et al., (2015)(73) demonstra que há uma melhora nos parâmetros que levam a um risco cardiovascular, os estudos publicados por Liakos et al., 2018 (97)e Kumarathurai et al., 2018 e 2021(95,96) relatam que a Liraglutida leva a uma piora nos parâmetros cardiovasculares.

⁶Grave devido ao estudo ser classificado como algumas preocupações no risco de viés(94,98).

Fonte: Adaptado do GRADEpro e de Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE em BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE: Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: MS; 2021.

MAPESolutions – Dossiê de ATS

Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231

04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil

www.mapesolutions.com

7.11 Discussão

A análise dos estudos incluídos neste dossiê revela achados significativos sobre o uso da Liraglutida em pacientes DM2. O estudo LEADER (Marso et al. 2016)(79) demonstrou uma redução importante no desfecho primário composto de eventos cardiovasculares maiores (MACE), com uma razão de risco de 0,87 (IC 95%, 0,78-0,97; $p=0,01$), indicando benefícios cardiovasculares além do controle glicêmico. A Liraglutida também mostrou eficácia na promoção de perda de peso, com estudos relatando uma perda média de 6,0% do peso corporal com a dose de 3,0 mg, significativamente superior ao placebo. Reduções na circunferência da cintura e no diâmetro sagital abdominal sugerem potencial diminuição da gordura visceral, fator de risco importante para complicações cardiometabólicas.

O controle glicêmico melhorou consistentemente nos estudos, com reduções médias de HbA1c de 1,3% com Liraglutida 3,0 mg. Além disso, observaram-se melhorias no metabolismo lipídico pós-prandial, com reduções significativas nos níveis de triglicerídeos, quilomícrons e VLDL. Estes achados sugerem que a Liraglutida pode ter efeitos benéficos além do controle glicêmico, potencialmente reduzindo o risco cardiovascular através da modulação do metabolismo lipídico.

Entretanto, alguns estudos levantaram questões sobre os efeitos cardiovasculares da Liraglutida. Observou-se uma redução significativa na pressão arterial sistólica, mas também um aumento na FC média de 24 horas. A redução na variabilidade da frequência cardíaca e nos parâmetros como SDNN e RMSSD sugere uma diminuição da atividade parassimpática. As implicações desses achados para o risco cardiovascular a longo prazo parecem não ser relevantes, uma vez que no estudo LEADER, os pacientes em uso de Liraglutida tiveram redução de 13% no MACE.

O perfil de segurança da Liraglutida parece ser geralmente aceitável, com eventos adversos gastrointestinais sendo os mais comuns. No entanto, observou-se uma maior incidência de doença da vesícula biliar.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos revelou um perfil geralmente favorável. A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés em aspectos cruciais como geração de sequência aleatória, ocultação de alocação e cegamento dos participantes e pessoal. No entanto, alguns estudos mostraram um risco incerto ou alto de viés em relação ao cegamento da avaliação dos desfechos e ao relato seletivo de resultados. Isso sugere que, embora a qualidade metodológica geral seja boa, há espaço para melhorias em futuros estudos,

particularmente em termos de transparência no relato de resultados e na garantia de avaliação cega dos desfechos.

A análise GRADE dos desfechos revelou uma qualidade de evidência variável. Para os desfechos primários, como eventos cardiovasculares maiores e mortalidade por todas as causas, a qualidade da evidência foi classificada como moderada. Isso indica que há confiança considerável nos efeitos estimados. Para desfechos secundários, como mudança no peso corporal e efeitos adversos gastrointestinais, a qualidade da evidência foi classificada como baixa, sugerindo que pesquisas adicionais são propensas a ter um impacto importante na nossa confiança na estimativa de efeito.

É importante reconhecer as limitações dos estudos analisados. A maioria dos EC teve duração relativamente curta, limitando a avaliação dos efeitos a longo prazo da Liraglutida. Além disso, a heterogeneidade das populações estudadas e a variabilidade nos desenhos dos estudos podem afetar a generalização dos resultados. A falta de comparações diretas com outras terapias para diabetes e obesidade também limita conclusões sobre a eficácia relativa da Liraglutida. Estudos futuros devem abordar essas limitações, focando em seguimentos mais longos e comparações diretas com outras opções terapêuticas.

7.12 Conclusão

Em conclusão, apesar das limitações mencionadas e da qualidade variável da evidência, a Liraglutida oferece benefícios significativos em termos de redução de eventos cardiovasculares, perda de peso e controle glicêmico em pacientes com DM2, especialmente naqueles com obesidade concomitante. Sua capacidade única de abordar simultaneamente o controle da glicemia e do peso a torna uma opção terapêutica valiosa para esta população de pacientes, que frequentemente enfrenta desafios no manejo de ambas as condições. A inclusão da Liraglutida como opção de tratamento para pacientes com obesidade e DM2 é, portanto, fortemente recomendada, desde que seja prescrita de forma individualizada, considerando cuidadosamente o perfil de risco-benefício para cada paciente. Embora a qualidade da evidência varie de moderada para os desfechos primários a baixa para os secundários, isso não diminui sua importância como uma ferramenta terapêutica potencialmente transformadora para este grupo de pacientes.

8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Análise de custo efetividade/utilidade

Foi conduzida uma AE para estimar a relação incremental de custo-efetividade da Liraglutida + tratamento padrão em pacientes adultos com IMC ≥ 30 Kg/m², diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular comparada ao tratamento padrão.

A análise foi conduzida utilizando o Microsoft® Excel® e baseou-se nas informações clínicas fornecidas no capítulo evidências clínicas deste dossiê, bem como em dados obtidos da literatura científica relevante. Além disso, a análise seguiu as Diretrizes metodológicas para estudos de AE de tecnologias em saúde do Ministério da Saúde, garantindo uma abordagem metodológica consistente e alinhada com as diretrizes estabelecidas para esse tipo de estudo.

Adicionalmente, com o intuito de assegurar a transparência do estudo proposto, suas principais características estão apresentadas no Quadro 11 e foram reportadas de acordo com as diretrizes do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS)(99).

Quadro 11. Principais características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade
População-alvo	Adultos com IMC ≥ 30 , diabetes tipo 2 e doença cardiovascular
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Liraglutida + Tratamento padrão
Comparador	Tratamento padrão
Horizonte temporal	60 anos
Desfecho de efetividade	QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Cadeia de <i>Markov</i> .

Fonte: Elaboração própria.

8.1.1 Métodos

População

A população-alvo deste dossiê econômico é composta por adultos com IMC ≥ 30 Kg/m², diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. Esta seleção reflete um grupo de alto risco que potencialmente se beneficiaria mais da intervenção proposta.

Intervenção e comparador

A intervenção avaliada consiste na adição de Liraglutida ao tratamento padrão atualmente oferecido pelo SUS. A Liraglutida, um análogo do GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1), atua não apenas no controle glicêmico, mas também promove perda de peso. Esta abordagem farmacológica representa uma evolução significativa no manejo de pacientes com DM2 associada à obesidade e complicações cardiovasculares.

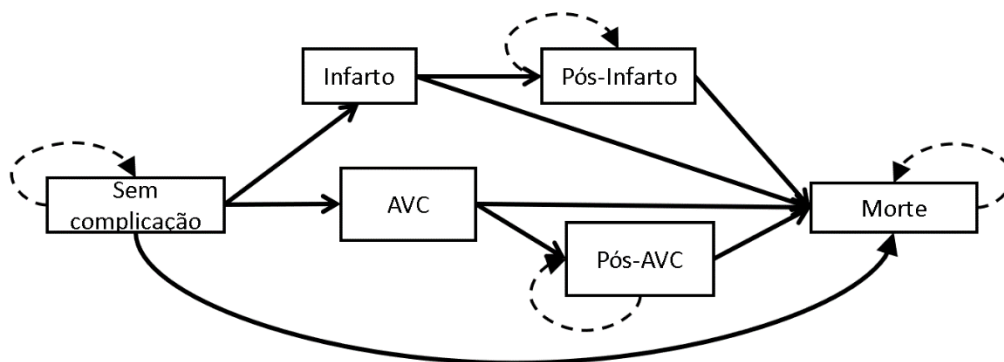
O comparador, crucial para a análise de custo-efetividade, é definido como o tratamento padrão atualmente disponível no SUS. É importante detalhar que este tratamento padrão consiste primariamente em medidas não farmacológicas, focadas em mudanças no estilo de

vida. Esta abordagem reflete as diretrizes atuais do Ministério da Saúde para o manejo inicial de pacientes com obesidade, DM2 e fatores de risco cardiovascular.

Modelo escolhido

O modelo selecionado para esta análise de custo-efetividade é a Cadeia de *Markov*. Esta escolha é particularmente apropriada para modelar condições crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares, que se caracterizam por estados de saúde distintos e transições entre estes estados ao longo do tempo. O modelo de *Markov* permite simular a progressão da doença e os eventos de saúde relevantes, capturando as mudanças nos estados de saúde dos pacientes e os custos associados a cada estado ao longo do horizonte temporal definido (Figura 7).

Figura 7. Representação do modelo de *Markov*.



Fonte: Elaboração própria.

Perspectiva, contexto, localização e horizonte temporal

A análise adota a perspectiva do SUS, o que é crucial para informar decisões de alocação de recursos no contexto do sistema de saúde público brasileiro. Esta perspectiva assegura que os resultados sejam diretamente aplicáveis às políticas de saúde nacionais. O horizonte temporal de 60 anos é extenso e apropriado para capturar os efeitos de longo prazo da intervenção em condições crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares, permitindo uma avaliação abrangente dos custos e benefícios ao longo da vida dos pacientes.

Desfechos em saúde - Medidas de efetividade

O estudo utiliza o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como medida de desfecho de efetividade. O QALY é uma métrica padrão-ouro em avaliações econômicas em saúde, combinando quantidade e qualidade de vida em uma única medida. Esta escolha permite uma comparação direta e significativa entre diferentes intervenções e condições de saúde, facilitando a tomada de decisões baseada em valor.

Parâmetros e efetividade

A análise de custo-efetividade para a adição de Liraglutida ao tratamento padrão no SUS baseia-se em um conjunto de parâmetros derivados de fontes confiáveis e relevantes para o contexto brasileiro. Os dados fornecidos na tabela são importantes para fundamentar o modelo, permitindo uma avaliação precisa e contextualizada. A população-alvo do estudo é definida, com 74,85% da população brasileira que utiliza o SUS, conforme dados da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Deste universo, 24,30% da população tem obesidade, segundo dados de Gomes et al. (2006)(100,101), enquanto 1,43% apresentam duas comorbidades focais do estudo (DM2 e doenças cardiovasculares), de acordo com o PNS 2024-2027.

O modelo incorpora valores de QALY para diferentes estados de saúde, tanto para o grupo de intervenção quanto para o comparador. Os valores de QALY sem complicação e pós-infarto são idênticos para ambos os grupos (0,820 e 0,809, respectivamente), enquanto o QALY para AVC na intervenção é de 0,747. Estes dados, obtidos de uma fonte *peer-reviewed*, refletem o impacto na qualidade de vida dos diferentes estados de saúde e sugerem que o benefício da intervenção pode estar mais relacionado à prevenção de eventos do que à melhoria da qualidade de vida em estados específicos.

A efetividade da intervenção é parcialmente capturada pelo parâmetro de perda de peso significativa (>5% da massa corporal), com uma probabilidade de 0,404. Este desfecho intermediário é importante, pois está associado a melhorias em diversos parâmetros metabólicos e cardiovasculares, podendo ser um preditor importante de benefícios de longo prazo em termos de controle glicêmico, redução de risco cardiovascular e melhoria geral da qualidade de vida.

Tabela 2. Probabilidades do modelo.

Parâmetros	Valor utilizado/ Caso base	Fonte
População (SUS)	74,85%	ANS (2024)(102)
População com obesidade	24,30%	Gomes et al 2006
População com três comorbidades	1,20%	Brasil (2024)(101)
QALY Sem complicação intervenção	0,820	Gomes et al (2006)(100)
QALY Infarto intervenção	0,809	Espinoza et al (2022)(103)
QALY AVC intervenção	0,747	Espinoza et al (2022)(103)
QALY Sem complicação comparador	0,820	Espinoza et al (2022)(103)
QALY Infarto comparador	0,809	Espinoza et al (2022)(103)
Perda >5% massa	0,404	Espinoza et al (2022)(103)

Fonte: Elaboração própria.

Estimativa de recursos e custos

O custo da terapia com Liraglutida foi estabelecido em R\$ 7.390,16 conforme dados das compras realizadas pela Farmácia Hospital das Clínicas (código: 526616060007907). Este valor representa o custo total da terapia, presumivelmente para um período de tratamento padronizado (1,8 mg ao dia, todos os dias), estabelecemos um ciclo de 1 ano de tratamento. A apresentação do medicamento é 6MG/ML X 3 ML.

Em contraste, o tratamento padrão, que consiste em atividade física e dieta, foi valorado em R\$ 0,00. Este dado, obtido por meio de consulta a especialista, reflete a prática comum de recomendar mudanças no estilo de vida como primeira linha de tratamento, sem custos diretos associados à medicação.

A análise também incorpora os custos associados aos principais desfechos clínicos relevantes para a população-alvo. O custo do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) foi estimado em R\$ 7.207,34, enquanto o custo do AVC foi estabelecido em R\$ 7.824,85. Ambos os valores foram obtidos do somatório dos procedimentos e medicamentos utilizados para cada desfecho a partir dos dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e CMED, garantindo que os custos refletem a realidade do Sistema Público de Saúde no Brasil. A inclusão destes custos é fundamental para capturar o impacto econômico potencial da intervenção em termos de prevenção de eventos cardiovasculares graves.

Tabela 3. Custos.

Parâmetros	Custo utilizado em R\$	Fonte
Liraglutida		
Custo da terapia total	R\$ 7.390,16	Farmácia Hospital das Clínicas
Tratamento padrão		
Atividade física e dieta	R\$ 0,00	Consulta a especialista
Custo desfechos		
Custo do IAM	R\$ 7.207,34	SIGTAP/CMED
Diária enfermagem	R\$ 1.500,00	
Diária de unidade de terapia intensiva coronariana	R\$ 1.600,00	08.02.01.021-0
Coronariografia	R\$ 10,00	02.10.01.008-8
Coronariografia + angioplastia + colocação de Stent	R\$ 502,51	04.06.03.002-2
Cirurgia de revascularização do miocárdio	R\$ 1.407,23	04.06.01.120-6

Hemograma	R\$ 28,77	02.02.02.038-0
Glicose	R\$ 12,95	02.02.01.047-3
Ureia	R\$ 12,95	02.02.01.069-4
Gasometria	R\$ 27,80	02.11.08.002-0
Coagulograma	R\$ 19,11	02.02.02.002-9
CK	R\$ 14,72	02.02.01.032-5
CK MB	R\$ 16,48	02.02.01.033-3
Troponina	R\$ 36,00	02.02.03.120-9
Mioglobina (Dosagem de Ferro Sérico)	R\$ 14,04	02.02.01.039-2
ECG	R\$ 36,05	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	R\$ 54,29	02.05.01.003-2
Cintilografia do miocárdio	R\$ 122,56	02.08.01.002-5
Enoxaparina	R\$ 269,75	BR0448982
Alteplase	R\$ 1.566,89	504500101153319
Estreptoquinase	R\$ 51,00	06.03.05.003-4
AAS	R\$ 1,66	506420100042807
Propranolol	R\$ 2,13	531603203118316
Atenolol	R\$ 0,54	5,26216E+14
Sinvastatina	R\$ 16,48	507722506111115
Diltiazem	R\$ 2,93	541819070110606
Captopril	R\$ 3,72	525001806111111
Dinitrato de isossorbida	R\$ 1,29	531601801115314
Custo do AVC	R\$ 7.824,85	SIGTAP/CMED
Diária enfermagem	R\$ 3.300,00	
Diária de unidade de terapia intensiva coronariana - UCO Tipo II	R\$ 1.600,00	08.02.01.021-0
Angioplastia Carótida/Vertebral	R\$ 432,59	04.06.03.001-4
Hemograma	R\$ 53,43	02.02.02.038-0
Glicose	R\$ 24,05	02.02.01.047-3
Ureia	R\$ 24,05	02.02.01.069-4

Gasometria	R\$ 11,12	02.11.08.002-0
Coagulograma	R\$ 35,49	02.02.02.002-9
CK	R\$ 7,36	02.02.01.032-5
CK MB	R\$ 8,24	02.02.01.033-3
Troponina	R\$ 18,00	02.02.03.120-9
Mioglobina (Dosagem de Ferro Sérico)	R\$ 7,02	02.02.01.039-2
ECG	R\$ 15,45	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	R\$ 6,79	02.05.01.003-2
TC de crânio	R\$ 38,98	02.06.01.007-9
Ressonância Magnética de Crânio	R\$ 161,25	02.07.01.006-4
Doppler de carótidas	R\$ 190,31	02.10.01.013-4
Enoxaparina	R\$ 269,75	BR0448982
Alteplase	R\$ 1.566,89	504500101153319
Estreptoquinase	R\$ 51,00	06.03.05.003-4
AAS	R\$ 3,08	506420100042807

Legenda: IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral; AAS: ácido acetilsalicílico;

CK: creatinoquinase; CK MB: creatinoquinase miocárdica; ECG: Eletrocardiograma.

Fonte: Elaboração própria.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações), considerando os parâmetros do modelo (resultado apresentado como gráfico de dispersão). Parâmetros cuja natureza variaram entre 0 e infinito foram atribuídas curvas de distribuição Gama ao passo que para parâmetros cuja natureza variaram entre 0 e 1 foram utilizadas curvas de distribuição Beta. Os valores determinísticos foram variados em $\pm 20\%$.

8.1.2 Resultados

A Tabela 4 apresenta uma análise de custo-efetividade comparando a adição de Liraglutida ao tratamento padrão para pacientes com obesidade, DM2 e doenças cardiovasculares no contexto do SUS brasileiro. O custo total da intervenção com Liraglutida é de R\$ 123.628, maior que o custo do tratamento padrão, que é de R\$ 2.821. A diferença, ou custo incremental, é de R\$ 120.807. O tratamento com Liraglutida resulta em 35,58 QALYs, comparado a 30,14 QALYs do tratamento padrão. Isso representa um ganho incremental de 5,44 QALYs, o que é clinicamente significativo, indicando uma melhoria substancial na vida dos pacientes. Assim temos que o RCEI, calculado a partir da divisão do custo incremental pela efetividade incremental, é de R\$ 22.205 por QALY adicional. Este valor representa o custo adicional necessário para obter um ano de vida ajustado pela qualidade ao optar pela intervenção com Liraglutida em vez do tratamento padrão.

A interpretação da RCEI de R\$ 22.205 por QALY deve ser feita no contexto do limiar de disposição a pagar do Sistema de Saúde brasileiro. Embora o Brasil não tenha um limiar oficialmente estabelecido, podemos considerar referências internacionais adaptadas ao contexto local. A OMS sugere o uso de um valor de referência que varia entre 1 e 3 vezes o PIB per capita do país. No Brasil, o limiar de 3 vezes PIB per capita seria cerca de R\$ 120.000 por QALY. Neste contexto, a RCEI de R\$ 22.205 por QALY poderia ser considerada dentro de um intervalo aceitável de custo-efetividade.

Tabela 4. Análise de custo-efetividade e razão de custo efetividade incremental.

	Custo total	Efetividade (QALY)
Liraglutida	R\$ 123.628	35,58
Tratamento padrão	R\$ 2.821	30,14
Incremental	R\$ 120.807	5,44
RCEI	R\$ 22.205	

Legenda: RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental.

Fonte: Elaboração própria.

Análise de sensibilidade

O gráfico de dispersão apresentado ilustra os resultados da análise de sensibilidade probabilística para a RCEI. A distribuição dos pontos mostra uma nuvem dispersa, onde cada

ponto representa uma interação da simulação Monte Carlo, indicando a variabilidade nos resultados do RCEI devido às incertezas nos parâmetros de entrada.

O eixo X representa a efetividade incremental, variando aproximadamente de 0 a 12 unidades (presumivelmente QALYs), enquanto o eixo Y representa o custo incremental, variando de R\$ 100.000 a R\$ 500.000. A maioria dos pontos se concentra entre 2 e 10 unidades de efetividade incremental, com custos incrementais principalmente entre R\$ 250.000 e R\$ 450.000.

Há uma variabilidade tanto nos custos quanto na efetividade, indicando incerteza nos resultados, com a dispersão vertical (custos) aparentemente maior que a horizontal (efetividade). Existem alguns pontos outliers, especialmente na parte superior do gráfico, indicando cenários de alto custo incremental. Todos os pontos estão no quadrante superior direito, sugerindo que em todas as simulações a Liraglutida foi mais efetiva, mas também mais cara que o tratamento padrão.

A concentração dos pontos sugere uma certa consistência nos resultados, apesar da variabilidade, com a Liraglutida oferecendo um ganho de efetividade entre 2 e 10 QALYs na maioria dos cenários simulados, a um custo incremental entre R\$ 250.000 e R\$ 450.000., conforme apresentado nas Figura 8 a seguir.

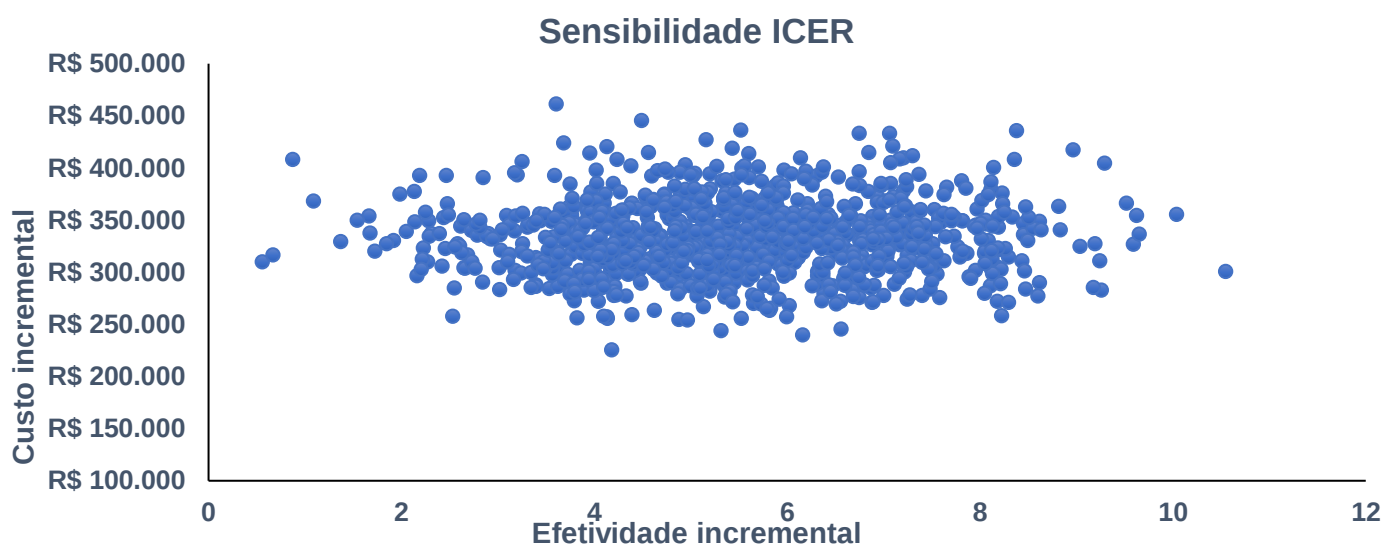


Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: Elaboração própria.

8.1.3 Conclusão

A Liraglutida demonstra um benefício incremental significativo em termos de QALYs, com uma RCEI que pode ser considerada dentro de limites aceitáveis, dependendo do limiar de disposição a pagar adotado.

Esta análise de sensibilidade probabilística fornece insights valiosos sobre a incerteza associada à avaliação de custo-efetividade da Liraglutida. Embora a intervenção pareça consistentemente mais efetiva que o tratamento padrão, a variabilidade nos custos e na magnitude do benefício é substancial. Para uma tomada de decisão informada, é crucial considerar não apenas o RCEI pontual, mas toda a distribuição de resultados possíveis, bem como o contexto mais amplo do sistema de saúde, incluindo restrições orçamentárias e prioridades de saúde pública.

8.2 Análise de impacto orçamentário (AIO)

A AIO foi realizada para avaliar o possível impacto orçamentário da incorporação Liraglutida para pacientes adultos com $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$, DM2 e doenças cardiovasculares no SUS do Brasil, em comparação com o tratamento padrão. A AIO seguiu as diretrizes do Ministério da Saúde para garantir a transparência e a confiabilidade dos resultados apresentados, fornecendo informações relevantes para a tomada de decisões no contexto do sistema de saúde brasileiro.

8.2.1 Métodos

População

A definição da população elegível para o modelo de impacto orçamentário apresentado parte da estimativa total da população brasileira, o modelo refina progressivamente o grupo-alvo, considerando inicialmente a população adulta, em seguida os usuários do SUS, e posteriormente focalizando em adultos com obesidade que utilizam o SUS. Este afinamento culmina em uma subpopulação altamente específica, que são os pacientes com obesidade que apresentam comorbidades associadas como DM2 e doença cardiovascular pré-estabelecida. (Tabela 5).

Tabela 5. Projeção da população entre os anos de 2024 e 2028 para o uso da tecnologia.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 6
População brasileira*	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
População adulta*	158.967.408	160.600.523	162.166.361	163.624.456	165.026.861	166.375.797
População adulta usuárias do SUS**	118.987.105	120.209.491	121.381.521	122.472.905	123.522.605	124.532.284
População adulta com obesidades usuárias do SUS***	28.913.866	29.210.906	29.495.710	29.760.916	30.015.993	30.261.345
População adulta com obesidades, e com CDV, DM2 usuárias do SUS****	414.625	418.884	422.968	426.772	430.429	433.948

*Fonte: IBGE; **Fonte: ANS; ***Fonte: BVSMS Saúde; ****Fonte: PNS 2019.

Dinâmica de mercado – *Market Share*

Para calcular o impacto orçamentário da incorporação do medicamento no sistema de saúde, foi considerado o cenário atual, onde 100 % dos pacientes recebem tratamento padrão (atividade física e dieta), resultando em 0% de participação de Liraglutida no mercado. O cenário proposto, prevê que a introdução da Liraglutida, começa com 5% de participação no primeiro ano, com aumento gradual nos anos seguintes, até alcançar 25% ao final do quinto ano. A Tabela 6 apresenta o *Market Share* estimado ao longo desse período (Tabela 6).

Tabela 6. *Market Share* de utilização da tecnologia proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual					
Liraglutida	0%	0%	0%	0%	0%
Tratamento padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
Liraglutida	5%	10%	15%	20%	25%
Tratamento padrão	95%	90%	85%	80%	75%

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 6 mostra a estimativa de pacientes sendo tratados no cenário atual comparado ao cenário proposto a partir do *Market Share* de utilização da nova tecnologia durante os 5 anos

de incorporação. Na tabela 8 temos a estimativa de pacientes de acordo com a taxa de retenção da intervenção da Liraglutida em 5 anos. No ano 1 apenas 5% (20.731) dos pacientes estimados receberão o tratamento com a Liraglutida, no ano 2 serão 10% (29.533) dos pacientes que receberá o tratamento com a Liraglutida, além de 20.731 pacientes que continuam o tratamento decorrente do ano 1 e que não atingiram a meta de perda de peso de >5%; e assim acontece sucessivamente nos próximos anos.

Tabela 7. Market Share de utilização da tecnologia proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual					
Liraglutida	0	0	0	0	0
Tratamento padrão	414.625	418.884	422.968	426.772	430.429
Total	414.625	418.884	422.968	426.772	430.429
Cenário Proposto					
Liraglutida	20.731	29.533	38.480	47.541	56.736
Tratamento padrão	393.894	389.352	384.489	379.231	373.693
Total	414.625	418.884	422.968	426.772	430.429

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 8. Retenção da tecnologia proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ano 1	20.731	21.157	21.557	21.909	22.253
Ano 2	-	8.375	8.548	8.709	8.851
Ano 3	-	-	8.375	8.548	8.709
Ano 4	-	-	-	8.375	8.548
Ano 5	-	-	-	-	8.375
Total	20.731	29.533	38.480	47.541	56.736

Fonte: Elaboração própria.

Horizonte temporal, perspectiva e comparadores

O horizonte temporal do caso base foi de 5 anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do MS. A perspectiva da análise de impacto orçamentário considerada foi a do SUS.

Custos

Nessa análise de impacto orçamentário foram considerados todos os custos diretos citados anteriormente na análise de custo-efetividade.

Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade probabilística em relação à incidência da doença, custos e probabilidades conforme anteriormente apresentado na análise de custo-efetividade. Estes resultados são apresentados como intervalo de confiança.

8.2.2 Resultados

A análise de impacto orçamentário para a incorporação da Liraglutida no SUS para a população em questão pode gerar um impacto de R\$ 144.958.112 a partir do 1º ano da incorporação, e de R\$ 321.888.770 reais no 5º ano. Ao longo dos 5 anos, temos em média um impacto acumulado de R\$ 1 bilhão de reais como observado na Tabela 9. A Figura abaixo mostra graficamente o AIO durante os 5 anos de aquisição da tecnologia.

Tabela 9. Resultado da análise de impacto orçamentário no cenário atual e proposto.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TOTAL	R\$ 96.154.338	R\$ 89.204.256	R\$ 82.713.656	R\$ 76.637.705	R\$ 70.978.488	R\$ 415.688.442
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TOTAL	R\$ 241.112.450	R\$ 285.418.039	R\$ 325.443.053	R\$ 361.143.574	R\$ 392.867.258	R\$ 1.605.984.373
Impacto Orçamentário	R\$ 144.958.112	R\$ 196.213.783	R\$ 242.729.397	R\$ 284.505.869	R\$ 321.888.770	R\$ 1.190.295.930

Fonte: Elaboração própria.

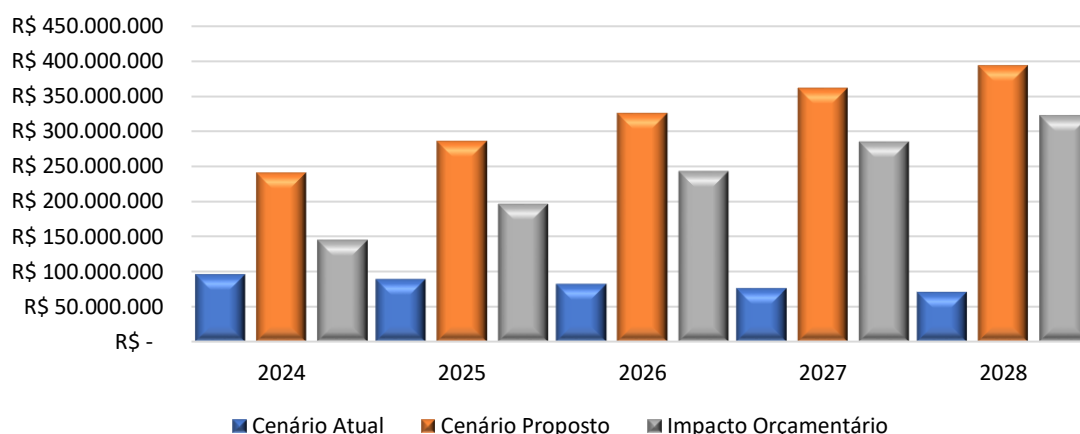


Figura 9. Gráfico de análise do AIO.

Fonte: Elaboração própria.

8.3.3 Conclusão

A AIO apresentada ilustra os resultados da análise de sensibilidade probabilística, fornecendo evidências da incorporação da Liraglutida no SUS. Ao comparar o cenário atual, que não contempla o uso da Liraglutida.

Nos cinco anos analisados, o impacto orçamentário total do cenário proposto revela um impacto orçamentário de R\$ 1.190.295.930.

A obesidade é uma condição que acarreta altos custos para o sistema de saúde devido ao aumento das internações em unidades devido as suas complicações e à necessidade de intervenções complexas. Embora não quantificada diretamente nestas tabelas, o uso da Liraglutida para o tratamento da obesidade pode levar a melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. Isso pode resultar em benefícios socioeconômicos indiretos, como aumento da produtividade e redução de custos relacionados à incapacidade.

A incorporação da Liraglutida demonstra um compromisso com o tratamento eficaz da obesidade, uma condição de saúde cada vez mais prevalente e com sérias implicações para a saúde pública. Ao tratar efetivamente a obesidade, teremos uma redução nos custos associados ao tratamento de comorbidades relacionadas.

A adoção da Liraglutida representa um avanço na abordagem farmacológica do tratamento da obesidade, demonstrando um compromisso com a inovação e a melhoria contínua dos cuidados de saúde oferecidos à população.

9 RECOMENDAÇÕES FINAIS

A incorporação da Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade no SUS representa uma decisão estratégica e potencialmente transformadora para o manejo desta condição crônica no Brasil. Após uma análise abrangente das evidências clínicas, econômicas e de impacto orçamentário, é possível concluir que esta intervenção oferece benefícios significativos que justificam sua adoção.

Os estudos clínicos, particularmente o estudo LEADER, demonstraram a eficácia da Liraglutida além do controle glicêmico. A redução de 13% no risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE) posiciona a Liraglutida não apenas como um agente antidiabético, mas como uma terapia com potencial de redução de morbimortalidade cardiovascular. A perda de peso média de 5,0% do peso corporal, significativamente superior ao placebo, associada a reduções na circunferência da cintura e no diâmetro sagital abdominal, sugere um impacto positivo na redução da gordura visceral, um fator de risco crítico para complicações cardiometabólicas e na mortalidade geral. Embora tenham sido observados eventos adversos, principalmente gastrointestinais, o perfil de segurança geral da Liraglutida é considerado aceitável, e a qualidade metodológica geralmente boa dos estudos aumenta a confiabilidade dos resultados apresentados.

A análise econômica reforça a viabilidade da incorporação da Liraglutida, demonstrando uma RCEI de R\$ 22.205 por QALY adicional. Este valor está bem abaixo do limiar sugerido de três vezes o PIB per capita brasileiro (aproximadamente R\$ 120.000), indicando que a Liraglutida pode ser considerada uma intervenção custo-efetiva no contexto do SUS. O ganho incremental de 5,44 QALYs é clinicamente significativo e reflete uma melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes.

A Análise de Impacto Orçamentário projeta um investimento total de R\$ 1.190.295.930 ao longo de cinco anos. Embora represente um montante considerável, é crucial contextualizar este valor em relação aos potenciais benefícios a longo prazo. A redução das complicações associadas à obesidade, como doenças cardiovasculares e cânceres, pode resultar em economias significativas para o sistema de saúde no futuro. Além disso, o tratamento eficaz da obesidade com Liraglutida pode levar a benefícios socioeconômicos indiretos, como aumento da produtividade e redução de custos relacionados à incapacidade, fatores que, embora não

quantificados diretamente na análise econômica, devem ser considerados na avaliação global do valor da intervenção.

A incorporação da Liraglutida demonstra um compromisso com o tratamento eficaz da obesidade, uma condição de saúde cada vez mais prevalente e com sérias implicações para a saúde pública brasileira. Esta decisão está alinhada com as diretrizes internacionais de manejo da obesidade e representa um avanço na abordagem farmacológica desta condição no SUS. A adoção desta tecnologia inovadora posiciona o Brasil na vanguarda do tratamento da obesidade, demonstrando um compromisso com a saúde da população e com a adoção de terapias inovadoras e custo-efetivas.

Em conclusão, a incorporação da Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade no SUS é fortemente recomendada. As evidências clínicas robustas, o perfil de custo-efetividade favorável e o potencial de gerar benefícios a longo prazo para o sistema de saúde e para a sociedade como um todo justificam esta recomendação. Embora o impacto orçamentário inicial seja significativo, os benefícios potenciais em termos de redução de complicações relacionadas à obesidade, melhoria da qualidade de vida dos pacientes e economias futuras para o sistema de saúde superam os custos iniciais. A implementação desta tecnologia deve ser acompanhada de um monitoramento cuidadoso dos resultados clínicos e econômicos na prática real, para confirmar os benefícios observados nos estudos clínicos e refinar as estratégias de uso.

10 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Bulário. Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA. Liraglutida 3mg. 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) [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SAXENDA>
2. World Health Organization. Obesity and overweight. 2024. Obesity and overweight.
3. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. 2024.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA IEIE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrepeso e Obesidade em Adultos. PORTARIA SCTIE/MS Nº 53, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020. 2020.
5. van Baak MA, Mariman ECM. Mechanisms of weight regain after weight loss — the role of adipose tissue. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):274–87.
6. Westerterp KR. Control of energy expenditure in humans. *Nature Publishing Group*. 2017; 71:340–4.
7. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. Vol. 316, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010. p. 104–8.
8. Apovian CM. Obesity: Definition Comorbidities, Causes, and Burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl): S176-185.
9. Llewellyn C, Wardle J. Physiology & Behavior Behavioral susceptibility to obesity: Gene – environment interplay in the development of weight. *Physiol Behav* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.07.006>
10. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *The Lancet* [Internet]. 2011;378(9793):804–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1)
11. Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(suppl 2):7–12.
12. Blundell JE, Cooling J. Routes to obesity: phenotypes, food choices and activity. *British Journal of Nutrition*. 2000;83(Suppl 1):33–8.
13. Narayan KMV, Ali MK, Koplan JP. Global Noncommunicable Diseases — Where Worlds Meet. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(13):1196–8.
14. Kim H, Hu EA, Rebholz CM. Ultra-processed food intake and mortality in the USA: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988–1994). *Public Health Nutr*. 2019;22(10):1777–85.
15. Davis JS, Banfield E, Lee HY, Peng HL, Chang S, Wood AC. Lifestyle behavior patterns and mortality among adults in the NHANES 1988–1994 population: A latent profile analysis. *Prev Med (Baltim)*. 2019;120(July 2018):131–9.
16. ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016 4ª edição [Internet]. São Paulo; 2016 [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>
17. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. Vol. 13, *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Chinese Academy of Medical Sciences; 2023. p. 2403–24.
18. Haas B, Schlinkert P, Mayer P, Eckstein N. Targeting adipose tissue. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1).

19. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. Vol. 11, Obesity Reviews. Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 11–8.
20. Gaspar RC, Pauli JR, Shulman GI, Muñoz VR. An update on brown adipose tissue biology: A discussion of recent findings. Vol. 320, American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. American Physiological Society; 2021. p. 488–95.
21. Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. Vol. 192, Biochemical Pharmacology. Elsevier Inc.; 2021.
22. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, Eljalby M, Marx SJ, Wibmer AG, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. Nat Med. 2021 Jan 1; 27(1):58–65.
23. Coenen KR, Gruen ML, Chait A, Hasty AH. Diet-induced increases in adiposity, but not plasma lipids, promote macrophage infiltration into white adipose tissue. Diabetes. 2007 Mar; 56(3):564–73.
24. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Vol. 13, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2017. p. 633–43.
25. Kawai T, Autieri M V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol. 2021 Mar 1; 320(3):C375–91.
26. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. Vol. 113, Cardiovascular Research. Oxford University Press; 2017. p. 1009–23.
27. Hermano E, Goldberg R, Rubinstein AM, Sonnenblick A, Maly B, Nahmias D, et al. Heparanase accelerates obesity-associated breast cancer progression. Cancer Res. 2019 Oct 15; 79 (20):5342–54.
28. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Vol. 316, Molecular and Cellular Endocrinology. 2010. p. 129–39.
29. Habanjar O, Diab-Assaf M, Caldefie-Chezet F, Delort L. The Impact of Obesity, Adipose Tissue, and Tumor Microenvironment on Macrophage Polarization and Metastasis. Biology (Basel). 2022 Feb 1; 11 (2).
30. Liu XZ, Pedersen L, Halberg N. Cellular mechanisms linking cancers to obesity. Cell Stress. 2021; 5 (5):55–72.
31. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. Vol. 4, Nature Reviews Immunology. Nature Publishing Group; 2004. p. 371–9.
32. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. Vol. 12, Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.; 2021.
33. Bell LN, Ward JL, Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Jones R, Cacucci BM, et al. Adipose tissue production of hepatocyte growth factor contributes to elevated serum HGF in obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 2006; 291:843–8. Available from: <http://www.ajpendo.org>
34. Askarpour M, Alizadeh S, Hadi A, Symonds ME, Miraghajani M, Sheikhi A, et al. Effect of Bariatric Surgery on the Circulating Level of Adiponectin, Chemerin, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Leptin, Resistin, and Visfatin: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 52, Hormone and Metabolic Research. Georg Thieme Verlag; 2020. p. 207–15.
35. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. In: Lancet. Elsevier Limited; 2005. p. 1415–28.
36. Ha X, Wang J, Chen K, Deng Y, Zhang X, Feng J, et al. Free fatty acids promote the development of prostate cancer by upregulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Cancer Manag Res. 2020; 12:1355–69.

37. Niswender K. Diabetes and obesity: Therapeutic targeting and risk reduction - a complex interplay. Vol. 12, Diabetes, Obesity and Metabolism. Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 267–87.
38. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):1–34.
39. Stanek A, Brożyna-Tkaczyk K, Myśliński W. The role of obesity-induced perivascular adipose tissue (Pvat) dysfunction in vascular homeostasis. Vol. 13, *Nutrients.* MDPI; 2021.
40. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegrì F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2019 Mar 1; 278:254–60.
41. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of medicine.* 2017 Jan 19;376(3):254–66.
42. Valicente VM, Peng CH, Pacheco KN, Lin L, Kielb EI, Dawoodani E, et al. Ultraprocessed Foods and Obesity Risk: A Critical Review of Reported Mechanisms. Vol. 14, *Advances in Nutrition.* Elsevier B.V.; 2023. p. 718–38.
43. Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. World Obesity Atlas 2023. World Obesity Federation [Internet]. 2023;(March):5–25. Available from: www.johnclarksondesign.co.uk
44. Risk NCD, Collaboration F. Articles Worldwide trends in body-mass index, underweight , overweight , and obesity from 1975 to 2016 : a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128 · 9 million children , adolescents , and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627–42.
45. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1223–49.
46. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2014;384(9945):766–81.
47. World Health Organization, Organization WH. Public health Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Public Health.* 2004;363(9403):157–63.
48. Apovian CM. Oberst : Definition Comorbidities, Causes , and Burden. *Am J Manag Care.* 2016;22(7 Suppl):S176–185.
49. Felisbino-Mendes MS, Cousin E, Malta DC, Machado ÍE, Ribeiro ALP, Duncan BB, et al. The burden of non-communicable diseases attributable to high BMI in Brazil, 1990–2017: Findings from the Global Burden of Disease Study. *Popul Health Metr.* 2020 Sep 30;18.
50. Global Obesity Observatory. Adults living with obesity in Brazil 2008–2019 [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 19]. Available from: https://data.worldobesity.org/country/brazil-27/#data_trends
51. Roberto Nunes Guedes Secretário Especial de Fazenda Waldery Rodrigues Junior P, Susana Cordeiro Guerra Diretora-Executiva Marise Maria Ferreira P, Luiz Rios Neto EG, Renato Pereira Cotovio C, Danielle Lins Mendes Macedo C, Lucia França Pontes Vieira Presidente da República Jair Messias Bolsonaro M, et al. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE.
52. MINISTÉRIO DA SAÚDE 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 [Internet]. Available from: www.saude.gov.br/svs

53. Brasil (Ministério da Saúde). <https://sisaps.saude.gov.br/sisvan/relatoriopublico/index>. 2024. Relatórios de acesso público. Estado Nutricional. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional.
54. Kjellberg J, Tange Larsen A, Ibsen R, Højgaard B. The socioeconomic burden of obesity. *Obes Facts*. 2017;10(5):493–502.
55. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4):1–18.
56. Nilson EAF, Santin Andrade R da C, de Brito DA, de Oliveira ML. Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018. Vol. 44, *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. Pan American Health Organization; 2020.
57. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015 Dec 1;8(6):402–24.
58. Ogunleye A, Osunlana A, Asselin J, Cave A, Sharma AM, Campbell-Scherer DL. The 5As team intervention: Bridging the knowledge gap in obesity management among primary care practitioners. *BMC Res Notes*. 2015 Dec 22;8(1).
59. 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. *Endocrine Practice*. 2016; 22:1–203.
60. Apovian M, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: HHS Public Access Preamble and Transition to ACC/AHA Guidelines to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation* [Internet]. 2014;129(25):102–38. Available from: <http://circ.AHAjournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee/-/DC1>.
61. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Medicamentos. 2024.
62. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS PORTARIA SCTIE/MS Nº 53, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020 [Internet]. Available from: <http://conitec.gov.br/>.
63. Saúde M DA. PESSOAS COM SOBREPESO E OBESIDADE NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE (APS) DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE [Internet]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_pessoas_
64. Onge E St., Miller SA, Motycka C. Liraglutide (Saxenda®) as a Treatment for Obesity. *Food Nutr Sci* [Internet]. 2016;07(04):227–35. Available from: <http://www.scrip.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/fns.2016.74024>
65. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Parecer Público de Avaliação do Medicamento - SAXENDA [Internet]. 2016 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=SAXENDA>
66. Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes [Internet]. *Vascular Health and Risk Management*. 2009. Available from: <https://www.dovepress.com/>
67. FDA. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drugs. Liraglutida 3mg [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206321>
68. EMA. European Medicines Agency. Saxenda Liraglutide [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda#authorisation-details>

69. Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA. Liraglutida 3mg. Documento principal. Evidências científicas, estudo de avaliação econômica e análise de impacto orçamentário na perspectiva do SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS). Liraglutida 3mg 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). 2022 [cited 2024 Sep 17]; Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2023/20230511_dossie_da_empresa_liraglutida_3mg.pdf
70. 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. *Int J Obes*. 2016 Aug 1;40(8):1310–9.
71. 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 Jul 2;373(1):11–22.
72. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes*. 2013 Nov;37(11):1443–51.
73. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar 1;20(3):734–9.
74. BRASIL. Portaria de Consolidação no 3, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as redes do Sistema Único de Saúde. Anexo IV - Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças, Anexo 1 – Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade. 2017. p. 1–337.
75. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Vol. 15, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 288–98.
76. Machado AM, Guimarães NS, Bocardi VB, da Silva TPR, Carmo AS do, Menezes MC de et al. Understanding weight regain after a nutritional weight loss intervention: Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Jun 1; 49:138–53.
77. Lv N, Azar KMJ, Rosas LG, Wulfovich S, Xiao L, Ma J. Behavioral lifestyle interventions for moderate and severe obesity: A systematic review. Vol. 100, *Preventive Medicine*. Academic Press Inc.; 2017. p. 180–93.
78. Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. Vol. 35, *Surgical Endoscopy*. Springer; 2021. p. 4069–84.
79. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of medicine* [Internet]. 2016 Jul 28;375(4):311–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603827>
80. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes*. 2012;36(6):843–54.
81. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for managing overweight and obesity [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta664>
82. SMC. Scottish Medicines Consortium. SMC2455. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://scottishmedicines.org.uk/media/6863/liraglutide-saxenda-resubmission-final-april-2022-for-website.pdf>. 2022 [cited 2024 Sep 17]. Liraglutide 6mg/mL solution for injection in pre-filled pen (Saxenda®).

- Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/media/6863/liraglutide-saxenda-resubmission-final-april-2022-for-website.pdf>
83. CADTH. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Liraglutide (Saxenda) [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/liraglutide-1>
 84. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for managing obesity in people aged 12 to 17 years (terminated appraisal) [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta749>
 85. BAG. Bundesamt für Gesundheit (Federal Office of Public Health). BAG assessments of medicinal products. (20574) SAXENDA, Novo Nordisk Pharma AG Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2020 [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/en/dokumente/kuv-leistungen/arzneimittel/beurteilungen-bag-von-arzneimitteln-der-spezialitaetenliste/beurteilungen-01-03-2022/saxenda-neuaufnahme-01-04-2020.pdf.download.pdf/saxenda-admission-01-04-2020.pdf>
 86. HSE. Health Service Executive Drugs Group. Managed Access Protocol- Liraglutide (Saxenda®) 6 mg/ml solution for injection, as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management in adult patients, with an initial BMI of ≥ 35 kg/m² with prediabetes and high-risk for cardiovascular disease [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/about/who/cspd/medicines-management/managed-access-protocols/liraglutide-saxenda/>
 87. KELA. Kela. Co workers. Medicines and medical reimbursements. Compensation rights. Basic compensation for a limitely reimbursed medicine. 3051 Liraglutidi (lihavuus) [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.kela.fi/laake3051>
 88. HIN. Zorginstituut Nederland. Publications. GVS advice liraglutide. Advies - vergoed liraglutide (Saxenda®) voor een bepaalde groep patiënten met (ernstig) overgewicht [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/02/24/gvs-advies-liraglutide-saxenda>
 89. da Saúde M. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021;
 90. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 23]. Available from: www.saude.gov.br
 91. 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. [cited 2024 Jun 4]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
 92. 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;
 93. da Saúde M. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014;
 94. Ahmadi SS, Filipsson K, Dimenäs H, Isaksson SS, Imberg H, Sjöberg S, et al. Effect of liraglutide on anthropometric measurements, sagittal abdominal diameter and adiponectin levels in people with type 2 diabetes treated with multiple daily insulin injections: evaluations from a randomized trial (MDI-liraglutide study 5). *Obes Sci Pract*. 2019 Apr 18;5(2):130–40.

95. Kumarathurai P, Anholm C, Larsen BS, Olsen RH, Madsbad S, Kristiansen O, et al. Effects of Liraglutide on Heart Rate and Heart Rate Variability: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40(1):117–24.
96. Kumarathurai P, Sajadieh A, Anholm C, Kristiansen OP, Haugaard SB, Nielsen OW. Effects of liraglutide on diastolic function parameters in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a randomized crossover study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 7;20(1):12.
97. Liakos A, Lambadiari V, Bargiota A, Kitsios K, Avramidis I, Kotsa K, et al. Effect of liraglutide on ambulatory blood pressure in patients with hypertension and type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar 23;21(3):517–24.
98. Matikainen N, Söderlund S, Björnson E, Pietiläinen K, Hakkarainen A, Lundbom N, et al. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: A single-centre randomized controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jan 4;21(1):84–94.
99. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value in Health [Internet]*. 2013 Mar;16(2):231–50. Available from: doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.002
100. Gomes M de B, Giannella Neto D, Mendonça E de, Tambascia MA, Fonseca RM, Réa RR, et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006 Feb;50(1):136–44.
101. Brasil. Plano Nacional de Saúde - PNS 2024-2027. 2024.
102. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Setor fecha 2023 com 51 milhões de beneficiários em planos de assistência médica. 2024.
103. Espinoza MA, Abbott T, Passi A, Balmaceda C. Health and economic effects on patients with type 2 diabetes mellitus in the long run: predictions for the Chilean population. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Oct 26;14(1):155.

ANEXOS

ANEXO I – Estratégias de busca

PubMed		
#1	(((((Obesity [MeSH Terms]) OR (Obesity [Title/Abstract])) OR (obeses[Title/Abstract])) OR (obese[Title/Abstract])) OR (obesities[Title/Abstract]))	467
#2	("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes"[All Fields] OR "T2D"[All Fields] OR "type II diabetes"[All Fields] OR "non-insulin dependent diabetes mellitus"[All Fields] OR "NIDDM"[All Fields] OR "adult-onset diabetes"[All Fields])	
#3	((Liraglutide [MeSH Terms]) OR (Liraglutide [Title/Abstract])) OR (Liraglutida 3mg [Title/Abstract])	
#4	((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])	

Embase		
#1	'obesity'/exp OR 'obesity':ti,ab OR 'obese':ti,ab OR 'obeses':ti,ab OR 'obesities':ti,ab	282
#2	('diabetes mellitus type 2'/exp OR 'type 2 diabetes' OR 'T2D' OR 'type II diabetes' OR 'non-insulin dependent diabetes mellitus' OR 'NIDDM' OR 'adult-onset diabetes') AND [articles]/lim AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [2005-2023]/py	
#3	'liraglutide'/exp OR 'liraglutide':ti,ab OR 'Liraglutida 3mg':ti,ab	
#4	#1 AND #2 AND #3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND [embase]/lim	

Lilacs		
#1	((obesidade OR obesity OR obesidad) OR (obeso OR obese OR obesos))	5
#2	((diabetes mellitus tipo 2) OR (diabetes tipo 2) OR (diabetes mellitus type 2) OR (type 2 diabetes) OR (diabetes mellitus tipo ii) OR (dmnid) OR (niddm))	
#3	((liraglutida OR liraglutide))	
#4	(mj:((ensaio* clinico*) OR (clinical trial*) OR (ensayo* clinico*) OR (estudo* controlado* aleatorio*) OR (random*)))	
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND instance:"regional"	

ANEXO II – Artigos excluídos na fase de elegibilidade

Autor	Título	Motivo da exclusão
Aladel, 2023	Effect of Liraglutide on Fat Mass Percentage Among Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review.	Estudos incluídos na RS não focaram em desfechos cardiovasculares ou não são elegíveis quanto ao desenho do estudo.
Htike, 2016	Rationale and design of the randomised controlled trial to assess the impact of liraglutide on cardiac function and structure in young adults with type 2 diabetes (the LYDIA study)	Protocolo de estudo
Nauck, 2018	Cardiovascular outcomes in patients who experienced a myocardial infarction while treated with liraglutide versus placebo in the LEADER trial	Pacientes não tinham obesidade
Mikhail, 2019	Cardiovascular Effects of Liraglutide.	Revisão com comentários sobre os dados do estudo leader
Rasmussem LIRAFLAME Trial, 2021	Liraglutide reduces cardiac adipose tissue in type 2 diabetes: A secondary analysis of the LIRAFLAME randomized placebo-controlled trial	Pacientes não tinham obesidade
Zinman, 2018	Liraglutide and Glycaemic Outcomes in the LEADER Trial	Desfechos estão mais relacionados ao controle glicêmico no contexto de diabetes tipo 2.