

DOCUMENTO PRINCIPAL

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

SEMAGLUTIDA 2,4 MG PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM OBESIDADE GRAU II E III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ KG/M}^2$), SEM DIABETES, COM IDADE A PARTIR DE 45 ANOS E COM DOENÇA CARDIOVASCULAR ESTABELECIDADA (INFARTO DO MIOCÁRDIO OU ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL PRÉVIOS OU DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA SINTOMÁTICA)

Apresentação

O presente dossiê apresenta as evidências científicas sobre a eficácia e segurança de semaglutida 2,4 mg no tratamento de pacientes com obesidade sem diabetes com doença cardiovascular estabelecida com vistas à redução do risco de eventos cardíacos adversos maiores (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral não fatais ou morte cardiovascular). Além disso, apresenta estudos de custo-utilidade e impacto orçamentário sobre os desfechos econômicos resultantes da incorporação de semaglutida 2,4 mg no Sistema Único de Saúde Brasileiro.

Sumário

1 Introdução	11
1.1 Definições e epidemiologia da obesidade	11
1.2 Fisiopatologia.....	12
1.3 Morbidade e mortalidade associadas à obesidade	13
1.4 Impacto econômico da obesidade	16
1.5 Impacto do excesso de peso na qualidade de vida	18
1.6 Excesso de peso e doenças cardiovasculares	19
1.7 Cuidado ao paciente com sobrepeso e obesidade no SUS.....	22
2 Necessidades não atendidas	27
3 Descrição da tecnologia.....	28
4 Evidências clínicas.....	32
4.1 Busca na literatura e seleção dos estudos	33
4.2 Resultados da busca	34
4.3 Descrição dos estudos selecionados	36
4.4 Análise da certeza da evidência.....	51
4.5 Interpretação das evidências de eficácia e segurança	54
5 Análise econômica.....	55
5.1 Análise de custo-utilidade	55
5.1.1 Perspectiva	55
5.1.2 População	55
5.1.4 Horizonte temporal	56
5.1.5 Taxa de desconto.....	56
5.1.6 Estrutura do modelo.....	56
5.1.7 Probabilidades de transição	57
5.1.8 Custos	58
5.1.9 Utilidades.....	61
5.1.10 Análise de sensibilidade	62
5.1.11 Resultados do modelo econômico	63
5.2 Análise de impacto orçamentário	66
5.2.1 População elegível	66
5.2.2 Market share	67
5.2.3 Custos	68
5.2.4 Resultados	68
6 Recomendações de agências de ATS e outros órgãos governamentais.....	70

7 Considerações finais	70
Referências	71
Apêndice 1	83

Lista de siglas abreviaturas

ABESO	Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
AE	Atenção especializada
AgRP	Peptídeo agouti
AIH	Autorização de internação hospitalar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	Área postrema
APS	Atenção primária em saúde
ARC	Núcleo arcuato
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVC	Acidente vascular cerebral
CID-10	Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DDP-4	Enzima Dipeptidil Peptidase-4
DMH	Hipotálamo Dorsomedial
TFG	Taxa de filtração glomerular
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EQ-5D-3L	Questionário Euroqol 5-Dimensões 3-Níveis para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde
EQ-5D-5L	Questionário Euroqol 5-Dimensões 5-Níveis para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde
EQ-5D-VAS	Escala visual analógica do EQ-5D para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1)
GRADE	<i>System Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
Hip	Hipotálamo
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência cardíaca
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICEFr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
IMC	Índice de massa corporal
IPCA	Índice nacional de preços ao consumidor amplo
IQR	Intervalo interquartil
LCSO	Linha de cuidado de sobrepeso e obesidade
LDL	Proteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MACE	Eventos cardiovasculares adversos maiores
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MHRA	<i>Medicines and Health Products Regulations Agency</i>
MSC	<i>Morte súbita cardíaca</i>
Nac	Núcleo accumbens
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)</i>
NPY	Neuro peptídeo Y
NTS	Núcleo do trato solitário
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
PIB	Produto interno bruto
PICO	População, intervenção, comparador e desfecho
PICS	Práticas integrativas e complementares em saúde

PMVG	Preço máximo de venda ao governo
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
POMC	Neurônios pro-opiomelanocortina
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
PubMed	<i>Public/Publisher MEDLINE</i> (base de dados)
PVN	Núcleo paraventricular
PYY	Peptídeo YY
QALY	<i>Quality-adjusted life-years</i>
RACU	Relação albumina/creatinina urinária
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RoB2	<i>Risk of bias 2</i> – ferramenta Cochrane para avaliação do risco de viés
RR	Risco relativo
SBCBM	Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica
SIGTAP	Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos, órteses, próteses e materiais especiais do Sistema Único de Saúde
SIH/SUS	Sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SNE	Sistema nervoso entérico
SUS	Sistema Único de Saúde
TRS	Terapia renal substitutiva
RACU	Relação albumina-creatinina urinária
Vigitel	Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
VMH	Hipotálamo ventromedial
VTA	Área tegmental ventral
WOF	<i>World Obesity Federation</i>

Lista de tabelas

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo SELECT.....	36
Tabela 2. Desfechos primários e secundários do tipo tempo até o primeiro evento no estudo SELECT.	38
Tabela 3. Desfechos secundários de suporte contínuos e binários.....	39
Tabela 4. Desfechos de segurança no estudo SELECT.	40
Tabela 5. Custo mensal do tratamento com semaglutida.....	59
Tabela 6. Valores de utilidade empregados no modelo econômico	61
Tabela 7. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade.	62
Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade da incorporação da semaglutida para tratamento da obesidade.	63
Tabela 9. População estimada no caso-base da análise de impacto orçamentário.....	67
Tabela 10. Market share empregado na análise de impacto orçamentário.	67
Tabela 11. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da semaglutida no cenário base.	68
Tabela 12. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da semaglutida no cenário de difusão lenta.....	69
Tabela 13. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da semaglutida no cenário de difusão rápida.	69

Lista de quadros

Quadro 1. Classificação do estado nutricional de adultos e risco de comorbidades, segundo IMC.	24
Quadro 2. Pergunta estruturada de acordo com a estratégia PICO.....	32
Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	34
Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.	52
Quadro 5. Matriz de transição do modelo de Markov durante o tratamento com semaglutida.	57
Quadro 6. Matriz de transição do modelo de Markov do tratamento padrão sem semaglutida.	58

Lista de figuras

Figura 1. Prevalência projetada de baixo peso ou peso normal, sobrepeso, obesidade e obesidade classes II e III em adultos brasileiros até 2030 segundo características sociodemográficas.	12
Figura 2. Complicações metabólicas associadas à obesidade.	14
Figura 3. Projeção do impacto econômico do excesso de peso no Brasil.	16
Figura 4. Custo anual per capita com hospitalização e absenteísmo de adultos brasileiros com obesidade de acordo com o índice de massa corporal.	17
Figura 5. A associação entre o índice de massa corporal e os resultados econômicos e de saúde no Brasil.	19
Figura 6. Relação entre obesidade e arritmias cardíacas.	20
Figura 7. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca na obesidade.	21

Figura 8. Linha de Cuidado de Sobrepeso e Obesidade do SUS.	23
Figura 9. Cálculo do índice de massa corporal (IMC).....	24
Figura 10. Rotas propostas de ação do GLP-1 na regulação central da alimentação e do metabolismo da glicose.	29
Figura 11. Estrutura da semaglutida.....	30
Figura 12. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.	35
Figura 13. Análise do tempo até o primeiro evento para desfechos primário e secundários no estudo SELECT.	38
Figura 14. Variação percentual do peso médio durante 208 semanas para todos os pacientes do estudo.	42
Figura 15. Variação percentual do peso em resposta na semana 104.	42
Figura 16. Comparação da distribuição percentual dos pacientes de acordo com o índice de massa corporal no baseline e na semana 104.	43
Figura 17. Análise de tempo até o evento para o desfecho primário.	44
Figura 18. Efeito do tratamento sobre os componentes individuais do desfecho composto renal.....	44
Figura 19. O efeito do semaglutida 2,4 mg versus placebo de acordo com a presença ou ausência de insuficiência cardíaca no baseline.	46
Figura 20. Mudanças nos níveis de hemoglobina glicada e índice de massa corporal.....	47
Figura 21. Distribuição percentual dos pacientes de acordo com os níveis de hemoglobina glicada e tempo de seguimento.	48
Figura 22. Tempo para ocorrência do primeiro evento cardiovascular de acordo com o nível basal de hemoglobina glicada.....	50
Figura 23. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2.....	51
Figura 24. Estrutura do modelo de Markov empregado na análise de custo-utilidade.	57
Figura 25. Proporção acumulada de pacientes que interromperam o tratamento durante o estudo SELECT.	60
Figura 26. Perda de peso dos pacientes no estudo SELECT.....	62
Figura 27. Gráfico de Tornado da análise de sensibilidade determinística.	64
Figura 28. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.	65
Figura 29. Curva de aceitabilidade	65

Resumo executivo

Contexto: A obesidade é uma doença crônica identificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e caracterizada pelo acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal devido a um desequilíbrio prolongado entre o consumo alimentar e o gasto energético. A obesidade é considerada uma epidemia mundial e um grave problema de saúde. O número de pessoas com obesidade, ou seja, aquelas com índice de massa corporal, vem crescendo continuamente em diferentes países. No Brasil, estima-se que a prevalência da obesidade seja de cerca de 20,3% da população. Sabe-se que a obesidade é um dos principais fatores de risco para diversas doenças crônicas não transmissíveis e, figurando entre os três fatores de risco mais fortemente associados a mortes e incapacidades no Brasil. Pessoas com obesidade apresentam maior risco de eventos adversos cardíacos precoces e menor expectativa de vida em comparação com indivíduos com peso normal. Por outro lado, sabe-se que mesmo perdas de peso discretas resultam em benefícios substanciais para pacientes com obesidade por reduzir o risco de desenvolver novas comorbidades, com destaque para doenças cardiovasculares. Atualmente no SUS, o manejo da obesidade prevê, para grande parte dos pacientes, mudanças no estilo de vida, hábitos alimentares e prática de atividade física, o que apesar de fundamentais, não são suficientes para se alcançar a meta de perda de peso significativa e sustentável. A cirurgia bariátrica, apesar de ser um tratamento eficaz para a obesidade, apresenta riscos e, no Brasil, as restrições e dificuldades de acesso ao procedimento no SUS evidenciam uma necessidade médica não atendida por tratamentos para obesidade que sejam seguros e eficazes e de mais fácil acesso. Neste contexto, semaglutida 2,4 mg é uma importante opção de tratamento para os pacientes com obesidade e principalmente aqueles já com comorbidades. Trata-se de um agonista do receptor do GLP-1, hormônio peptídico componente chave para o controle homeostático da alimentação.

Objetivo: O presente dossiê tem como objetivo avaliar as evidências sobre eficácia e segurança da semaglutida 2,4 mg para o tratamento da obesidade em pacientes adultos sem diabetes com doença cardiovascular estabelecida com vistas à redução do risco de eventos adversos cardíacos (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral não fatais ou morte cardiovascular) e apresentar estudos econômicos sobre a sua incorporação no SUS.

Evidências clínicas: Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida a fim de identificar evidências científicas sobre a eficácia clínica e segurança de semaglutida 2,4 mg no tratamento do excesso de peso em adultos com obesidade sem diabetes com doença cardiovascular estabelecida. Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Um ensaio clínico que atendeu aos critérios da busca. O estudo SELECT, é um ensaio clínico randomizado duplo cego multicêntrico de fase 3 que incluiu 17.604 pacientes com 45 anos ou mais, com sobrepeso ou obesidade sem diabetes e com doença cardiovascular estabelecida (definida como a ocorrência prévia de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ou presença de doença arterial periférica sintomática). Os participantes foram randomizados 1:1 para receber uma injeção subcutânea semanal de semaglutida 2,4 mg ou placebo. Em ambos os grupos foram mantidas medidas de controle de peso usuais como dieta e atividade física. Foi observada uma redução estatisticamente significativa (HR 0,80; IC95% 0,72 a 0,90; $p < 0,001$) do desfecho primário (composto por morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) no grupo tratado com semaglutida 2,4 mg. A semaglutida 2,4 mg também levou a uma redução significativa da morte por qualquer causa comparativamente ao placebo (HR 0,81; IC95% 0,71 a 0,93). A semaglutida 2,4 mg foi bem tolerada sendo eventos adversos gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia mais frequentes neste grupo (10,0% vs. 2,0% no grupo placebo), porém em sua maioria com intensidade e duração limitadas. Eventos adversos graves foram menos frequentes no grupo da semaglutida 2,4 mg (33,4%) comparados ao placebo (36,4%). A certeza da evidência foi considerada alta de acordo com o sistema GRADE.

Evidências econômicas: O uso de semaglutida 2,4 mg para a indicação proposta mostrou-se custo-efetivo com uma razão de custo-efetividade incremental igual a R\$ 33.993,94 por QALY adicional, valor inferior ao limiar de custo-efetividade atualmente adotado pelo Ministério da Saúde de R\$ 40.000,00 por QALY. A análise de impacto orçamentário mostrou que a incorporação da semaglutida 2,4 mg para pacientes com obesidade graus II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), idade ≥ 45 anos, não diabéticos e com doença cardiovascular estabelecida resultaria em um impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação igual a R\$ 379.660.518,76, e um total de R\$ 3.729.717.255,15 em cinco anos.

Recomendações de Agências de ATS: A agência *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido recomendou a semaglutida 2,4 mg para o controle do peso, para adultos com $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ e pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso e pacientes com IMC entre 30 e $34,9 \text{ kg/m}^2$ e pelo menos uma comorbidade que sejam elegíveis ao encaminhamento para serviços especializados de controle de peso. A *Haute Autorité de Santé* (França) aprovou o reembolso da semaglutida 2,4 mg para o controle de peso para adultos com IMC inicial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (obesidade graus II e III) e idade ≤ 65 anos, em casos de falha de um controle nutricional bem conduzido ($< 5\%$ de perda de peso em seis meses). Recentemente, esta autorização foi ampliada, permitindo adultos com mais de 65 anos e até mesmo adolescentes com 12 anos ou mais, caso atendam as condições especificadas. Atualmente, a semaglutida 2,4 mg está sob avaliação da agência *Canada's Drug Agency* para a indicação de redução de eventos adversos cardiovasculares maiores em pacientes com doença cardiovascular estabelecida e $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$.

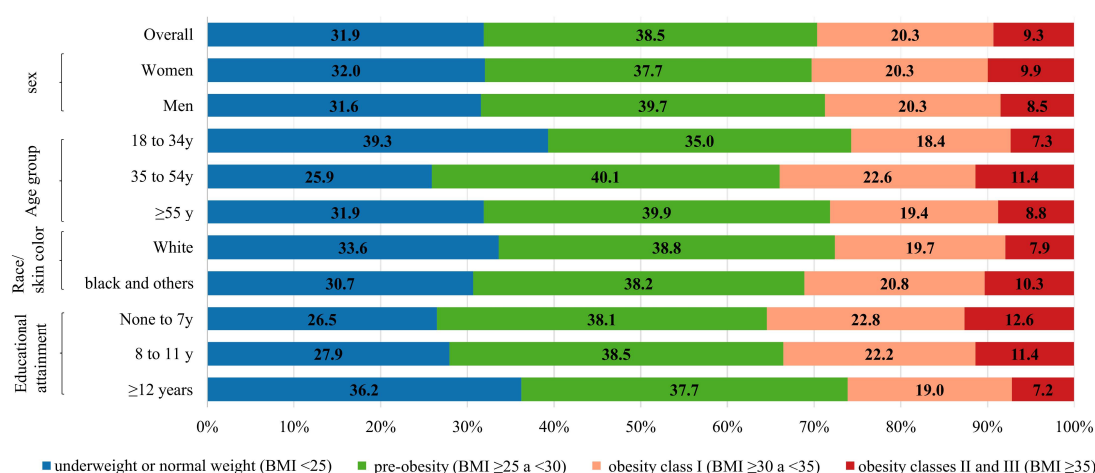
Conclusão: A semaglutida 2,4 mg é eficaz e custo-efetiva na redução do peso e do risco cardiovascular em adultos com obesidade com doença cardiovascular estabelecida e sem diabetes. A obesidade representa um desafio crescente para os sistemas de saúde, especialmente devido à sua relação com desfechos cardiovasculares adversos. A semaglutida 2,4 mg destaca-se como o único medicamento que demonstrou redução significativa em eventos cardiovasculares maiores (como morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral). Este benefício cardiovascular comprovado, somado ao controle do peso, não apenas estabelece a semaglutida 2,4 mg como uma opção terapêutica abrangente, mas também sugere um impacto positivo na utilização de recursos em saúde, alinhando-se à necessidade de um tratamento eficaz e inclusivo da obesidade. Desta forma, a disponibilização da semaglutida 2,4 mg no SUS representaria um avanço importante no tratamento da obesidade e promoveria a ampliação do acesso dos pacientes a terapias eficazes e seguras. Além disso, o uso de semaglutida 2,4 mg pode reduzir o risco de desenvolvimento de comorbidades com alto custo associado e, portanto, reduzir a utilização de recursos em saúde.

1 Introdução

1.1 Definições e epidemiologia da obesidade

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal devido a um desequilíbrio prolongado entre o consumo alimentar e o gasto energético (1). O índice de massa corporal (IMC), calculado como a razão entre o peso corporal (kg) e a estatura ao quadrado (m^2), é o critério de classificação atualmente adotado para definir o sobrepeso e a obesidade (1). De acordo com este critério, sobrepeso é definido pelo $IMC \geq 25 \text{ kg}/m^2$ e $< 30 \text{ kg}/m^2$) e obesidade quando o $IMC \geq 30 \text{ kg}/m^2$. A obesidade é considerada uma epidemia mundial e um grave problema de saúde. O número de pessoas com obesidade vem crescendo continuamente em diferentes países (2,3), tendo sido observado um aumento de 11% na prevalência da condição entre os anos 2000 e 2018 (4). Estima-se que, em 2022, cerca de 2,5 bilhões de adultos no mundo estavam acima do peso ideal, dos quais 890 milhões apresentavam obesidade (4).

No Brasil, a prevalência da obesidade também aumentou significativamente nas últimas décadas. Um estudo realizado com 730.309 adultos que utilizou dados coletados pelo sistema Vigitel (Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) entre 2006 e 2019 (5) observou que a prevalência do sobrepeso aumentou de 42,6% em 2006 para 55,4% em 2019, enquanto a prevalência da obesidade cresceu de 11,8% para 20,3% no mesmo período (5). De acordo com as projeções do estudo, espera-se que, em 2030, 38,5% dos adultos estejam com sobrepeso e 29,6% com obesidade, sendo 9,3% obesidade classe I ($IMC \geq 30 \text{ kg}/m^2$ e $< 35 \text{ kg}/m^2$) e 9,3% classe II ou III ($IMC \geq 35 \text{ kg}/m^2$). Ou seja, em 2030, apenas 31,9% dos pacientes seriam considerados como de peso normal (Figura 1). As projeções também indicam que mulheres, negros e algumas minorias étnicas, adultos de meia idade e aqueles com até sete anos de escolaridade, especialmente nas capitais do Norte e Centro-Oeste, representariam a maior parcela da população com obesidade em 2030 (5) (Figura 1).



Fonte: Reproduzido de Estivaleti *et al.* (5).

Figura 1. Prevalência projetada de baixo peso ou peso normal, sobrepeso, obesidade e obesidade classes II e III em adultos brasileiros até 2030 segundo características sociodemográficas.

Resultados similares foram encontrados pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2020, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (6). De acordo com este estudo, cerca de 60,3% dos adultos brasileiros apresentam excesso de peso, e 25,9% têm obesidade, com uma maior prevalência entre mulheres (62,7% sobrepeso; 29,5% obesidade) do que entre homens (57,6% sobrepeso; 21,8% obesidade) (6).

1.2 Fisiopatologia

Diferentes mecanismos causadores da obesidade já foram identificados, incluindo a sinalização hormonal anormal associada a desregulação do apetite, fatores genéticos como a expressão de genes associados ao ganho de peso, fatores psicológicos e emocionais e fatores ambientais (1,3).

O ambiente moderno desempenha um papel significativo no estímulo à obesidade, sendo a redução dos níveis de atividade física e o aumento da ingestão calórica os principais fatores ambientais envolvidos. A modernização e o estilo de vida urbano, caracterizados pela disponibilidade de alimentos altamente calóricos, de baixa saciedade e fácil digestão, contribuem de maneira substancial para o desequilíbrio energético da população (7).

A obesidade apresenta um impacto particularmente elevado entre populações de menor nível socioeconômico e educacional. Esta tendência pode ser atribuída ao acesso mais fácil a alimentos de baixo custo e alta densidade energética. Nas últimas décadas, houve uma mudança significativa nos padrões alimentares, com o consumo crescente de alimentos ultra-processados altamente palatáveis e de rápida absorção, o que facilita o aumento da ingestão calórica e contribui para a prevalência crescente da obesidade (8).

Embora a obesidade tenha origem poligênica, ou seja, influenciada por múltiplos genes, existem condições genéticas específicas associadas à obesidade. Estas condições resultam em obesidade precoce, que frequentemente se manifesta ainda na infância. No contexto da obesidade comum (não monogênica), nem todos os indivíduos respondem de forma homogênea a dietas hipercalóricas, sendo possível observar variações consideráveis no ganho de peso, que podem estar relacionadas a fatores genéticos (9).

O estresse é outro fator relevante na etiologia da obesidade. Indivíduos que apresentam sintomas como ansiedade, depressão e nervosismo, ou que têm o hábito de se alimentar em resposta a problemas emocionais, com maior frequência apresentam sobrepeso ou obesidade. A relação entre estresse, compulsão alimentar por alimentos palatáveis, transtorno de compulsão alimentar e obesidade é bem estabelecida, sugerindo que o estresse pode tanto ser uma consequência quanto uma causa da obesidade (7).

A redução do sono e da produção de melatonina também tem sido associada ao aumento do risco de obesidade. A privação de sono, tanto em humanos quanto em modelos animais, provoca alterações hormonais que incluem a diminuição da secreção de leptina e TSH, aumento dos níveis de grelina e diminuição da tolerância à glicose, fatores que, juntos, promovem hiperfagia e aumentam o risco de obesidade (7).

1.3 Morbidade e mortalidade associadas à obesidade

A obesidade é amplamente reconhecida como uma condição que, além de ser uma doença por si só, configura-se como um dos principais fatores de risco para diversas doenças crônicas não transmissíveis, incluindo hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e esteatose hepática. Na verdade, hoje já são conhecidas mais de 229 comorbidades relacionadas à obesidade, afetando todos os sistemas do corpo, sendo que entre essas estão comorbidades metabólicas, estruturais, inflamatórias, degenerativas, neoplásicas e psicológicas. No Brasil, a obesidade figura entre os três fatores de risco mais fortemente associados a mortes e incapacidades, destacando sua relevância para a saúde pública (10).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade está associada a um aumento significativo nos riscos para a saúde, principalmente devido às complicações metabólicas que acarreta, como

o aumento da pressão arterial, dos níveis de colesterol e triglicerídeos sanguíneos, além da resistência à insulina (11). Essas complicações metabólicas estão diretamente relacionadas a uma série de condições graves, tais como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, transtornos osteomusculares como a osteoartrite do joelho, doenças hepáticas como esteatose hepática, distúrbios do sistema reprodutivo, doença renal, gota, asma e apneia obstrutiva do sono (12–22) (Figura 2). Estima-se que a obesidade está associada a aproximadamente 13% dos casos de câncer, com maior incidência nos cânceres de mama, útero, cólon, próstata e fígado (23,24).

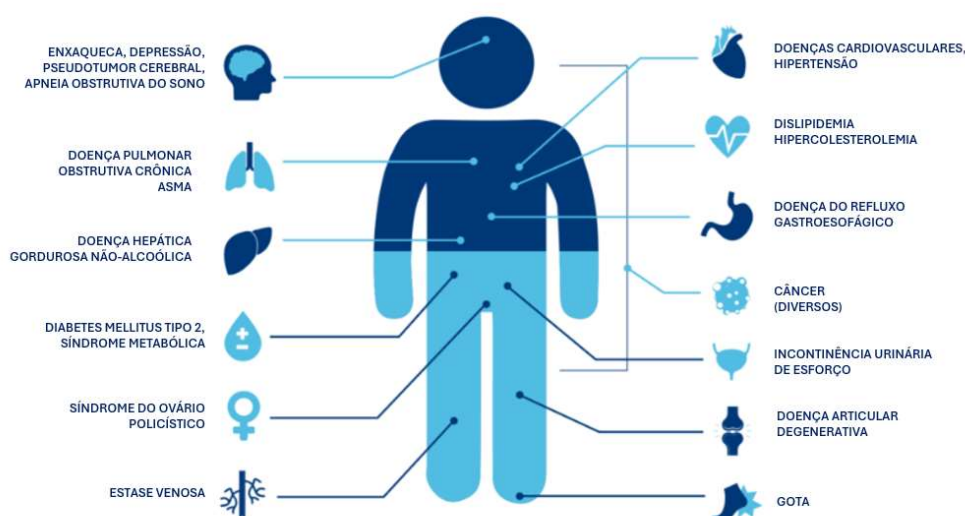


Figura 2. Complicações metabólicas associadas à obesidade.

A morbidade associada à obesidade resulta em impacto importante nos sistemas de saúde. No Brasil, um estudo realizado com dados coletados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) sobre internações hospitalares ocorridas entre 2017 e 2021 mostrou que foram registradas mais de 50 mil internações relacionadas à obesidade (25). A maioria delas, 53,69% do total, ocorreu na Região Sul, enquanto apenas 0,64% ocorreram na Região Norte. Mulheres foram predominantemente mais afetadas, representando 86,54% das internações, e a faixa etária mais comum entre os pacientes hospitalizados foi de 30 a 39 anos.

Existe uma forte correlação entre a obesidade e a saúde mental, com elevada associação a sintomas

emocionais associados ao estresse, como ansiedade, depressão, nervosismo e compulsão alimentar. Esses problemas emocionais são comuns em pacientes com sobrepeso e obesidade, e o impacto de fatores sociais, incluindo a discriminação e estigma, podem agravar ainda mais o estresse e contribuir para o desenvolvimento, agravamento e a manutenção desses sintomas (26).

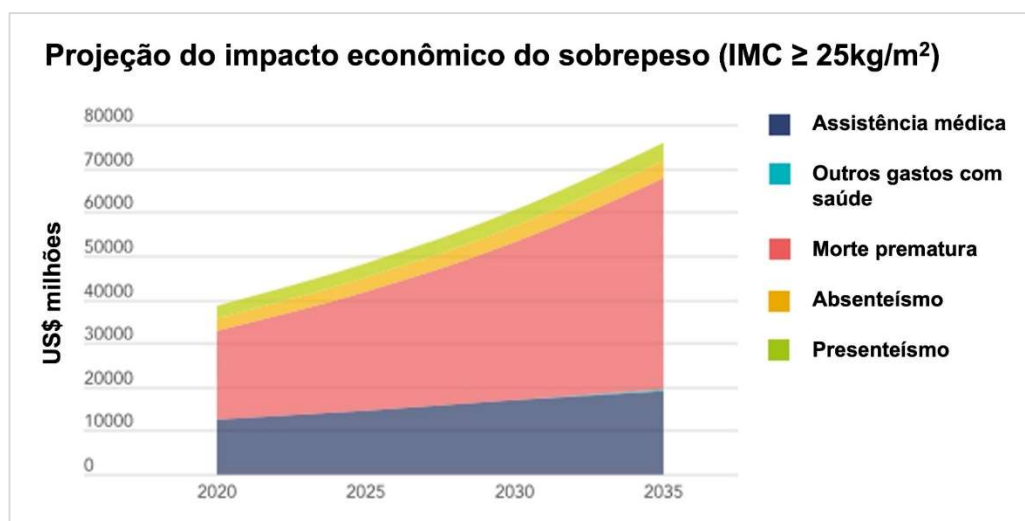
A obesidade na idade adulta está associada a uma redução na expectativa de vida de aproximadamente 6 a 13 anos (27–29). Estima-se que, em 2019, cerca de 5 milhões de mortes no mundo possam ser atribuídas a condições de saúde associadas a um IMC acima do ideal (4). Uma revisão sistemática com metanálise de 97 estudos, incluindo mais de 2,88 milhões de indivíduos e 270.000 mortes, constatou que os pacientes com obesidade apresentavam uma mortalidade por todas as causas cerca de 18% maior (HR 1,18, IC95% 1,12 a 125) em comparação a os indivíduos com IMC normal (30). Esses resultados são esperados, já que os pacientes com sobrepeso ou obesidade têm um risco maior de desenvolver comorbidades relacionadas ao peso do que os indivíduos com IMC normal (31). No Brasil, entre os anos de 2017 e 2021, a taxa média de mortalidade relacionada à obesidade foi de 0,20 por 100 mil habitantes (25). Neste intervalo, o ano de 2020 registrou a maior taxa(25).

Dado que a obesidade é um fator de risco para diversas doenças, seria esperado que a redução de sua prevalência impactasse positivamente na mortalidade por outras comorbidades. Um estudo publicado em 2019, que investigou o efeito da redução do IMC nas taxas de mortalidade por diferentes doenças na população brasileira, corrobora esta hipótese (32). A partir dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, os autores estimaram as frações de morte atribuíveis ao excesso de peso e encontraram que reduções no IMC da população poderiam evitar de 30.715 a 168.431 mortes por doenças não transmissíveis por ano no Brasil. A mortalidade por doenças cardiovasculares foi a mais afetada, em que foi observada uma redução de 5,8% a 31,5% do total de mortes a partir da redução do IMC.

1.4 Impacto econômico da obesidade

O impacto econômico da obesidade no Brasil é significativo. Em 2019, os custos diretos com o tratamento de doenças crônicas associadas ao excesso de peso e à obesidade foram estimados em cerca de 1,5 bilhão de reais no Brasil, representando aproximadamente 22% dos gastos com saúde (33). Esses custos incluem despesas ambulatoriais e hospitalares para o tratamento de diversas doenças relacionadas à obesidade, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e alguns tipos de câncer (25,33,34). A obesidade gera ainda custos indiretos substanciais devido à perda de produtividade por absenteísmo tanto dos pacientes quanto de seus cuidadores e à mortalidade precoce (34).

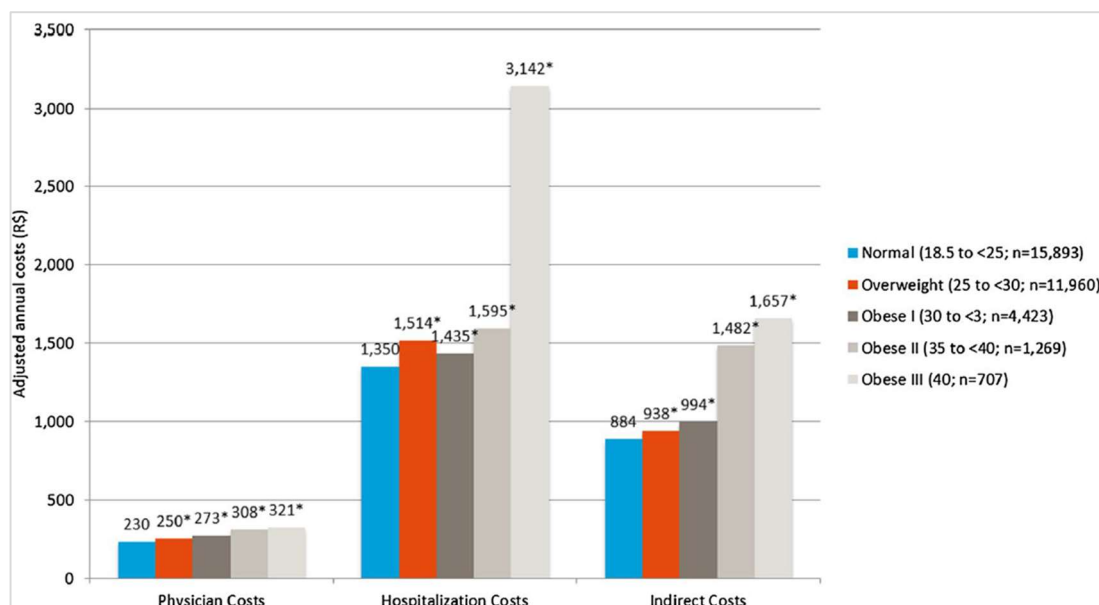
De acordo com dados da *World Obesity Federation*, espera-se um aumento de cerca de 100% nos custos associados ao tratamento de complicações relacionadas à obesidade no Brasil, incluindo custos diretos e indiretos, até o ano de 2035 (Figura 3) (35). Este aumento acarreta maiores gastos públicos e privados com saúde, impactando negativamente a economia do país a longo prazo (36). De fato, de acordo com a *World Obesity Federation* (35), os gastos atribuídos à obesidade podem chegar a representar 3% do PIB brasileiro em 2035, o que demonstra o ônus financeiro significativo que a obesidade, principalmente se não adequadamente tratada, impõe ao sistema de saúde brasileiro e à economia geral.



Fonte: Adaptado de *World Obesity Federation* (35).

Figura 3. Projeção do impacto econômico do excesso de peso no Brasil.

Um estudo brasileiro publicado em 2018 que avaliou a associação do IMC e desfechos econômicos no Brasil mostrou que maiores IMC estavam associados a maiores custos diretos e indiretos em saúde (37). Dentre os 34.254 participantes da pesquisa, 53,6% apresentavam sobrepeso ou obesidade. Os custos anuais *per capita* com hospitalização e absenteísmo foram quase o dobro entre indivíduos com obesidade classe III comparativamente àqueles com IMC normal (R\$3.141,84 vs. R\$1.349,60 e R\$1.656,80 vs. R\$884,15, respectivamente), mostrando uma clara correlação linear positiva entre o IMC e os gastos em saúde (Figura 4).



Fonte: Reproduzido de Kudel *et al.* (37).

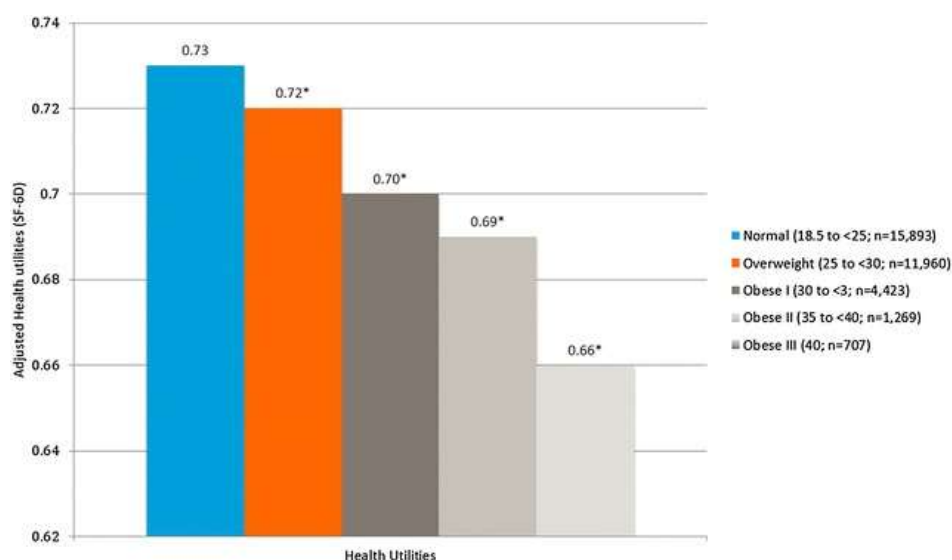
Figura 4. Custo anual *per capita* com hospitalização e absenteísmo de adultos brasileiros com obesidade de acordo com o índice de massa corporal.

1.5 Impacto do excesso de peso na qualidade de vida

A obesidade está associada ao aumento do risco de condições crônicas de saúde, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, o que, consequentemente, impacta a qualidade de vida relacionada à saúde do paciente ao aumentar o risco de complicações, o uso de medicamentos e a frequência de consultas médicas e exames laboratoriais (38). Além disso, indivíduos com obesidade podem experimentar redução na mobilidade devido ao excesso de peso, o que pode dificultar a realização de atividades diárias, como caminhar ou subir escadas (39), além de atividades de autocuidado (40). Essas limitações também podem afetar atividades relacionadas ao trabalho, estudos e tarefas domésticas (41), comumente relacionadas a dor e desconforto (39).

O excesso de peso também está frequentemente associado a problemas psicológicos, incluindo ansiedade e depressão, devido a fatores como estigma social e insatisfação corporal (42). Breeze *et al.* (2022) (38) estimaram o impacto do IMC sobre a qualidade de vida com o instrumento EQ-5D-3L¹ em indivíduos com IMC > 28 kg/m² acompanhados durante cinco anos no ensaio clínico randomizado multicêntrico *Weight Loss Referrals in Primary care* (WRAP) (43). A análise revelou uma associação negativa significativa entre o aumento do IMC e a qualidade de vida relacionada à saúde, mostrando que o aumento no IMC em uma unidade estaria associado a uma redução de 0,011 na pontuação do EQ-5D-3L (38). O estudo revelou ainda que pessoas com obesidade relataram pontuações mais baixas de qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com aquelas com IMC < 25 kg/m², após ajustes para comorbidades (38).

No Brasil, o estudo de Kudel e colaboradores (37) encontrou que indivíduos com IMC mais altos apresentam piores escores de qualidade de vida em saúde de acordo com o instrumento SF-6D. Os resultados do estudo com cerca de 35 mil participantes mostraram que, entre os indivíduos com IMC normal, o escore SF-6D médio foi de 0,73, um valor significativamente maior que o encontrado para o grupo de pacientes com sobrepeso (0,72; $p < 0,001$), obesidade classe I (0,70; $p < 0,001$), obesidade classe II (0,69; $p < 0,001$), e obesidade classe III (0,66) (Figura 5).



Fonte: Reproduzido de Kudel *et al.* (37)

Figura 5. A associação entre o índice de massa corporal e os resultados econômicos e de saúde no Brasil.

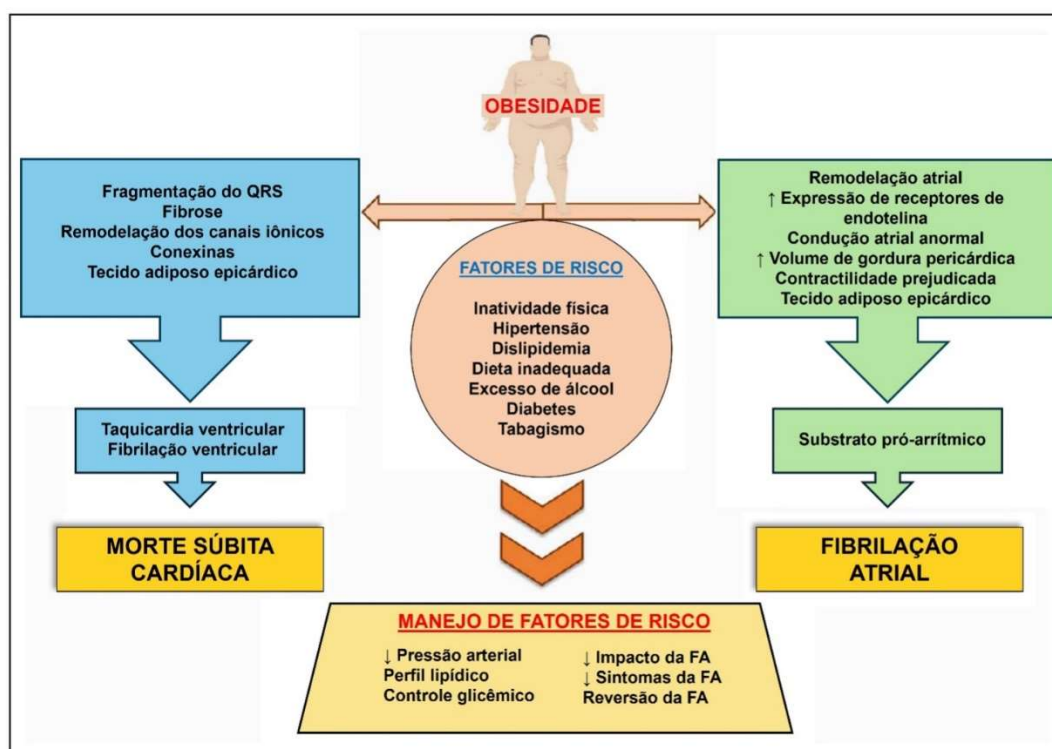
1.6 Excesso de peso e doenças cardiovasculares

A obesidade é um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares, resultando em eventos cardiovasculares mais precoces, maior tempo de vida com essas doenças e menor expectativa de vida em comparação com indivíduos com peso normal (44). Além disso, o excesso de adiposidade provoca alterações na função cardíaca, tanto diretamente, através de efeitos no miocárdio e na vasculatura, quanto indiretamente, por meio de comorbidades relacionadas (45).

No Brasil, um estudo realizado por Cercato *et al* (46) analisou uma população de 474 pacientes com obesidade (86,9% eram mulheres e 13,1%, homens) de um hospital em São Paulo para verificar a correlação entre IMC e a prevalência de fatores de risco cardiovascular (46). Os pacientes foram divididos em faixas de acordo com o grau de obesidade, e foi observado um nítido aumento da prevalência de hipertensão arterial, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia com o aumento do IMC. O estudo concluiu que a proporção de indivíduos com risco cardiovascular moderado e alto cresceu com o aumento do IMC (46). Foram considerados indivíduos de alto risco aqueles que apresentavam dois ou mais dos seguintes fatores: hipertensão arterial, HDL-colesterol $\leq 35\text{mg/dL}$, colesterol total $\geq 240\text{mg/dL}$, glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ e triglicérides $\geq 200\text{mg/dL}$ quando HDL $\leq 35\text{mg/dL}$. Foram considerados como indivíduos de moderado risco aqueles que não faziam parte do grupo de alto risco e apresentavam dois ou mais dos seguintes fatores: hipertensão arterial, HDL-colesterol $\leq 45\text{mg/dL}$, colesterol total $\geq 200\text{mg/dL}$, triglicérides $\geq 200\text{mg/dL}$. Aqueles indivíduos que apresentavam menos que dois fatores foram considerados de baixo risco cardiovascular (46).

Há evidências robustas de que a obesidade aumenta o risco de arritmias letais e morte súbita

cardíaca (MSC) (Figura 6) (47,48). Infiltrações de tecido adiposo epicárdico e fibrose subsequente podem induzir circuitos reentrantes para arritmias letais e MSC e cada incremento de cinco unidades no IMC aumenta o risco relativo de MSC em 16% (49), de forma que a obesidade é a causa não isquêmica mais comum de MSC (50). Assim, considerando que a MSC é responsável por aproximadamente metade de todas as mortes decorrentes de doenças cardiovasculares, a obesidade representa um alvo modificável para reduzir o impacto da MSC na saúde pública (50).



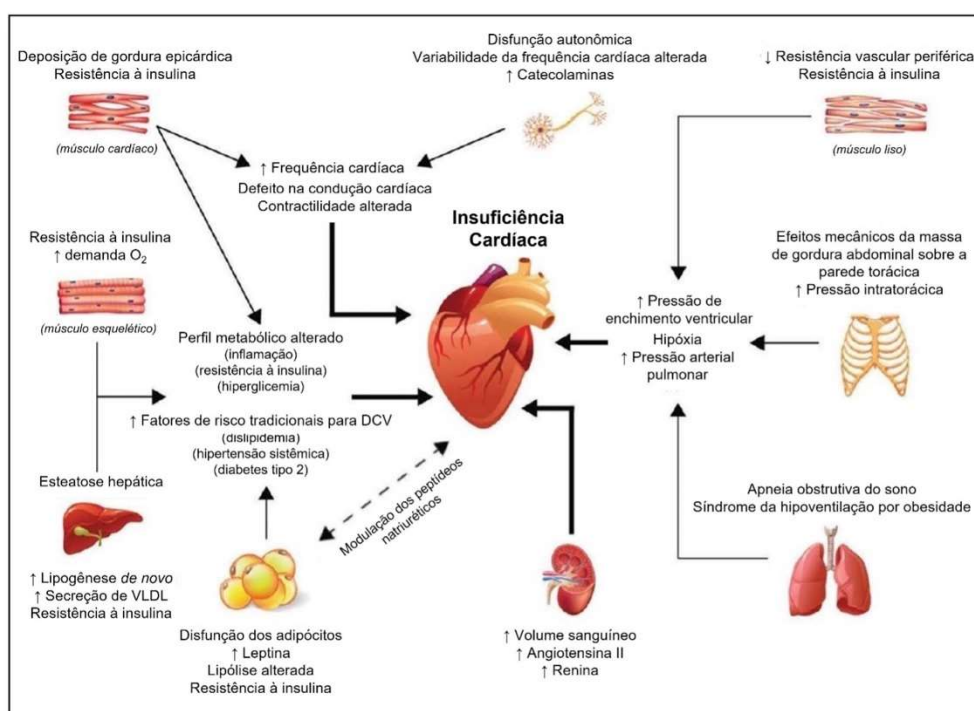
FA, fibrilação atrial. Fonte: Adaptado de Powell-Wiley *et al.* (48).

Figura 6. Relação entre obesidade e arritmias cardíacas.

Estima-se ainda que a obesidade está associada a um quinto dos casos de fibrilação atrial (FA) e seja responsável por 60% do aumento dos casos observados na população recentemente, com ganho de peso e IMC mais alto na meia-idade fortemente correlacionados com o aparecimento de fibrilação atrial (51–53). A obesidade foi identificada como um fator de risco importante para a progressão de fibrilação atrial, com cada aumento de cinco unidades no IMC elevando o risco de FA em aproximadamente 29%. Além disso, um IMC entre 30 e 34,9 kg/m² está associado a um aumento de 54% no risco de progressão de fibrilação atrial paroxística para permanente, enquanto a obesidade classe 2 (IMC de 35,0 a 39,9 kg/m²) está associada a um aumento de 87% nesse risco (54).

Existe evidência robusta que demonstra os benefícios da perda de peso em pacientes com fibrilação

atrial, corroborando o papel causal da adiposidade nesses pacientes (47). Um ensaio clínico randomizado com 150 indivíduos mostrou que um programa intensivo de perda de peso e gestão de fatores de risco cardiometabólicos resultou em uma redução significativa no tempo acumulado de fibrilação atrial, na carga de sintomas e na pontuação de gravidade, além de um remodelamento cardíaco benéfico, evidenciado pela diminuição da dimensão do septo interventricular e da área do átrio esquerdo após 15 meses de acompanhamento (55). Melhorias concomitantes em vários outros fatores de risco cardiovascular foram observadas, como redução da pressão arterial e melhoria nos perfis lipídicos, em consonância com a perda de peso (56). O acompanhamento de longo prazo, após cinco anos, demonstrou a sustentabilidade dessa abordagem, com indivíduos que atingiram uma redução de $\geq 10\%$ no peso corporal apresentando uma probabilidade quase seis vezes maior de estarem livres da FA (47). Além disso, foi observada uma menor propensão à progressão da doença, com maiores níveis de perda de peso associados a uma menor probabilidade de progressão para formas mais permanentes da arritmia (57). O acúmulo de tecido adiposo leva a mudanças hemodinâmicas, como aumento do volume sanguíneo, débito cardíaco e pressão arterial, devido à ativação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso simpático (58). Também resulta em fibrose miocárdica, contribuindo para disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) (48). A obesidade visceral causa hipertrofia dos cardiomiócitos, fibrose miocárdica e ativação de vias inflamatórias, aumentando o volume sanguíneo e fatores inflamatórios proaterogênicos. Isso leva à hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, remodelação do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca diastólica e sistólica (Figura 7) (59–62).



DCV, doença cardiovascular; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa. Fonte: Adaptado de Rodriguez Flores *et al.* (59).

Figura 7. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca na obesidade.

Estudos recentes indicam que um IMC mais alto está mais fortemente associado ao risco de ICFeP (63). A avaliação de 5.881 pacientes no estudo de Framingham mostrou que a incidência de IC aumentou em 5% nos homens e 7% nas mulheres para cada unidade de aumento no IMC. Essa relação foi confirmada em outros estudos epidemiológicos prospectivos (64–66).

Outro estudo que combinou três grandes coortes populacionais (67) mostrou que o IMC elevado está fortemente associado ao risco de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFeP). Participantes com sobrepeso e obesidade classe 1 apresentaram um risco 38% e 56% maior de ICFeP, respectivamente, independentemente de outros fatores de risco cardiovascular (67). Além disso, a baixa aptidão física foi associada a um risco significativamente maior de insuficiência cardíaca em todas as categorias de IMC, explicando cerca de 50% desse risco (68).

Embora as diretrizes recentes para IC não tenham enfatizado a perda de peso como medida de prevenção, elas reconhecem o alto risco associado à obesidade (69,70). É evidente que são necessários esforços para reduzir a obesidade, em especial, a progressão para obesidade de classe 2 ou 3 (61). Entretanto, a insuficiência cardíaca avançada geralmente é considerada uma contraindicação para a cirurgia bariátrica, o que limita as opções terapêuticas disponíveis para esta população (59,66,71).

Portanto, de acordo com as evidências apresentadas, é possível concluir que a perda de peso desempenha um papel crucial na redução do risco cardiovascular em pacientes com obesidade, ao promover melhorias significativas na função cardíaca, no controle da fibrilação atrial e na prevenção de insuficiência cardíaca. Ao diminuir fatores de risco como hipertensão e dislipidemia, a perda de peso também reduz a necessidade de hospitalizações e o avanço de doenças cardiovasculares. Além disso, a gestão eficaz do peso tem o potencial de diminuir o impacto dessas condições na saúde pública, reduzindo custos com tratamentos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

1.7 Cuidado ao paciente com sobrepeso e obesidade no SUS

O tratamento da obesidade tem por objetivo a perda de peso, melhorando, assim, a saúde geral do indivíduo. Os tratamentos mais efetivos e eficientes para o excesso de peso têm uma abordagem multidisciplinar em que as intervenções realizadas visam à melhoria de parâmetros cardiometabólicos, antropométricos, psicológicos e sociais de forma a tratar a obesidade e suas complicações (72,73). As intervenções comportamentais são a base do manejo dos pacientes com excesso de peso e têm como foco a reeducação alimentar e mudança do estilo de vida com a prática de exercícios físicos (73). O suporte psicológico, aconselhamento e ações educacionais são fundamentais para apoiar o paciente neste processo.

No âmbito do SUS, o cuidado às pessoas com sobrepeso e obesidade segue as orientações da Linha de Cuidado de Sobrepeso e Obesidade (LCSO), que contemplam ações na Atenção Primária a Saúde (APS) e

Outras abordagens incluem ações de manejo individual e são estabelecidas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Sobrepeso e Obesidade em adultos do Ministério da Saúde (76) que inclui recomendações sobre o diagnóstico e o tratamento dos pacientes.

De acordo com o PCDT, o diagnóstico de sobrepeso ou obesidade é essencialmente clínico, com base na estimativa do índice de massa corporal (IMC), que é dado pela relação entre a massa corporal em quilogramas e a altura em metros ao quadrado (7,76) (Figura 9).

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{altura (m)}^2}$$

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde (2014) (11).

Figura 9. Cálculo do índice de massa corporal (IMC).

O IMC é um método de fácil aplicação e baixo custo que possibilita classificar o indivíduo em seis diferentes classes de acordo com sua faixa de IMC, bem como permite estratificar o risco de desenvolvimento de comorbidades, o que serve de base para o norteamiento da estratégia terapêutica a ser adotada (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação do estado nutricional de adultos e risco de comorbidades, segundo IMC.

Classificação	IMC	Risco de comorbidades
Abaixo do peso	< 18,50	Baixo
Eutrófico	18,50 – 24,99	Médio
Sobrepeso	25,00 – 29,99	Pouco elevado
Obesidade grau I	30,00 – 34,99	Elevado
Obesidade grau II	35,00 – 39,99	Muito elevado
Obesidade grau III	≥ 40,00	Muitíssimo elevado

Fonte: Adaptado de Brasil, Ministério da Saúde (76) e ABESO (7).

É importante notar que, além das medidas antropométricas, a avaliação do sobrepeso e da obesidade deve buscar identificar suas causas e complicações, por meio de anamnese com coleta do histórico de saúde completo e de aspectos comportamentais e sociais; exame físico e exames laboratoriais e de imagem, a critério médico (76).

No que tange ao manejo clínico dos pacientes, o PCDT (76) recomenda a mudança do estilo de vida como o tratamento do sobrepeso e obesidade, o que inclui alimentação saudável, prática de atividade física, suporte psicológico, bem como práticas integrativas e complementares em saúde (PICS). O principal objetivo é a redução da gordura corporal, mantendo ao máximo a massa magra, e buscando a promoção da

manutenção da perda de peso, o impedimento de ganho de peso futuro, e educação alimentar e nutricional. Também visa à redução de fatores de risco cardiovasculares, recuperação da autoestima do paciente, e aumento da capacidade funcional e qualidade de vida.

Importante ressaltar que de acordo com o PCDT, o objetivo do tratamento da obesidade não é necessariamente atingir um IMC correspondente à eutrofia, mas sim manter uma perda ponderal igual ou superior a 10% do peso inicial após um ano (76). Reduções de peso menores, entre 5% e 10% do peso habitual, mesmo quando não resultam em mudanças de classificação do grau de obesidade, ainda são capazes de resultar em melhorias significativas na redução de fatores de risco para doenças crônicas, como diminuição dos níveis pressóricos, glicêmicos e de triglicerídeos (76). Apesar das evidências demonstrarem que as taxas de sucesso no atingimento de perdas ponderais iguais ou superiores a 10%, bem como a manutenção dessa perda sejam reduzidas quando apenas mudanças de estilo de vida são implementadas (77), atualmente, o PCDT não recomenda o uso de medicamentos para redução do IMC.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da obesidade (cirurgia bariátrica) é considerado apenas uma ação entre as demais que compõem o cuidado das pessoas com sobrepeso e obesidade, que se baseiam prioritariamente na promoção da saúde e no cuidado clínico longitudinal (26).

O acesso à cirurgia bariátrica no Brasil enfrenta barreiras significativas que dificultam sua realização para muitos pacientes. A elegibilidade para a cirurgia no SUS é restrita a casos específicos: indivíduos com IMC maior ou igual a 50 kg/m²; indivíduos com IMC maior ou igual a 40 kg/m², com ou sem comorbidades, que não obtiveram 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; e indivíduos com IMC maior que 35 kg/m² e com comorbidades, como alto risco cardiovascular, diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, apneia do sono ou doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos, seguindo protocolos clínicos. (74).

Também existem contraindicações que podem limitar o acesso à cirurgia, incluindo: limitação intelectual significativa em pacientes sem suporte familiar adequado; quadro de transtorno psiquiátrico não controlado, incluindo uso de álcool ou drogas ilícitas (no entanto, quadros psiquiátricos graves sob controle não são contraindicações obrigatórias à cirurgia); doença cardiopulmonar grave e descompensada que influencie a relação risco-benefício; hipertensão portal com varizes esofagogástricas; doenças imunológicas ou inflamatórias do trato digestivo superior que predisponham o indivíduo a sangramento digestivo ou outras condições de risco; e síndrome de Cushing decorrente de hiperplasia na suprarrenal não tratada ou tumores endócrinos (74). Para adultos com idade acima de 65 anos, a cirurgia só é considerada após uma avaliação individual por equipe multiprofissional, considerando uma análise criteriosa do risco-benefício, risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento (74).

Essas condições e critérios rigorosos para a realização da cirurgia bariátrica demonstram as dificuldades enfrentadas por muitos brasileiros ao buscar esse tratamento, refletindo as complexidades e desafios no acesso à cirurgia bariátrica no país. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), em 2022 foram realizadas 5.923 cirurgias bariátricas no SUS, o que equivaleria a apenas 1,5% da população elegível ao procedimento (78). Este cenário torna-se ainda mais preocupante diante do crescimento alarmante na incidência de obesidade mórbida e do impacto da pandemia de COVID-19 no comportamento dos brasileiros, reduzindo a prática de atividades físicas, aumentando o tempo em frente às telas, e promovendo uma redução no consumo de alimentos saudáveis e um aumento no consumo de alimentos ultraprocessados (79).

De fato, o acesso à cirurgia bariátrica pelo sistema público de saúde no Brasil é extremamente difícil (80). Essa dificuldade está relacionada a diversas questões, incluindo condições socioeconômicas, raça, atitudes preconceituosas de profissionais de saúde e o estigma enfrentado pelo paciente no cotidiano (81). Cerca de 75% dos indivíduos que precisam do procedimento utilizam exclusivamente o SUS e, atualmente, o sistema público realiza menos de 10% do total de procedimentos bariátricos realizados no Brasil. Assim, três quartos da população que necessita do procedimento está em um sistema que oferece apenas um décimo das operações no país (82). De acordo com a SBCBM, o Brasil possui atualmente 7.700 hospitais distribuídos por 5.568 municípios. No entanto, apenas 98 desses hospitais realizam cirurgia bariátrica e metabólica, e quatro estados não oferecem o procedimento. As filas para a realização da cirurgia nos serviços públicos são tão longas que alguns hospitais não estão aceitando novos pacientes, refletindo a dificuldade de acesso enfrentada por aqueles que necessitam do tratamento (80).

2 Necessidades não atendidas

A obesidade é uma doença crônica grave associada a morbidade e mortalidade significativas (83). Ela está associada a uma série de comorbidades relacionadas ao peso, que impactam negativamente tanto os pacientes quanto os sistemas de saúde (12,15–22,84). Portanto, tratar a obesidade é fundamental para aliviar a morbidade da população e seu impacto sobre o sistema de saúde.

Os benefícios da perda de peso para pacientes com obesidade que apresentam comorbidades são amplamente documentados. Estudos mostram que uma redução de apenas 5% no peso corporal pode resultar em melhorias significativas na saúde geral do paciente. Essas melhorias incluem a redução dos níveis glicêmicos, a diminuição da pressão arterial, a queda nos triglicerídeos e o aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) (85). A perda de peso de 5 a 10% está associada a uma redução dos lipídios intra-hepatocelulares na doença hepática gordurosa não alcoólica; redução dos triglicerídeos, aumento do colesterol HDL e redução do colesterol não HDL; melhorias na ovulação e regularização dos ciclos menstruais; e prevenção de diabetes tipo 2 e vários tipos de câncer (86). Já perdas de peso maiores, acima de 10% estão associadas a benefícios substanciais para pacientes com obesidade por resultar numa redução significativa da carga das comorbidades existentes e reduzir o risco de desenvolver novas comorbidades, com destaque para doenças cardiovasculares, além de melhorar a qualidade de vida do paciente (85,87–92).

No entanto, apesar de seus benefícios (85), alcançar uma perda de peso entre 10 e 15% é um grande desafio considerando-se as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS. A cirurgia bariátrica, apesar de considerada um tratamento eficaz para a perda de peso, apresenta riscos e, no Brasil, as restrições e dificuldades de acesso ao procedimento no SUS evidenciam uma necessidade não atendida por tratamentos para obesidade que sejam seguros e eficazes. É clara a necessidade de uma abordagem eficaz e inclusiva para o tratamento da obesidade a fim de garantir que todos aqueles que necessitam possam receber o suporte adequado para mitigar o risco de desenvolver as diversas comorbidades associadas a esta condição como doenças cardiovasculares.

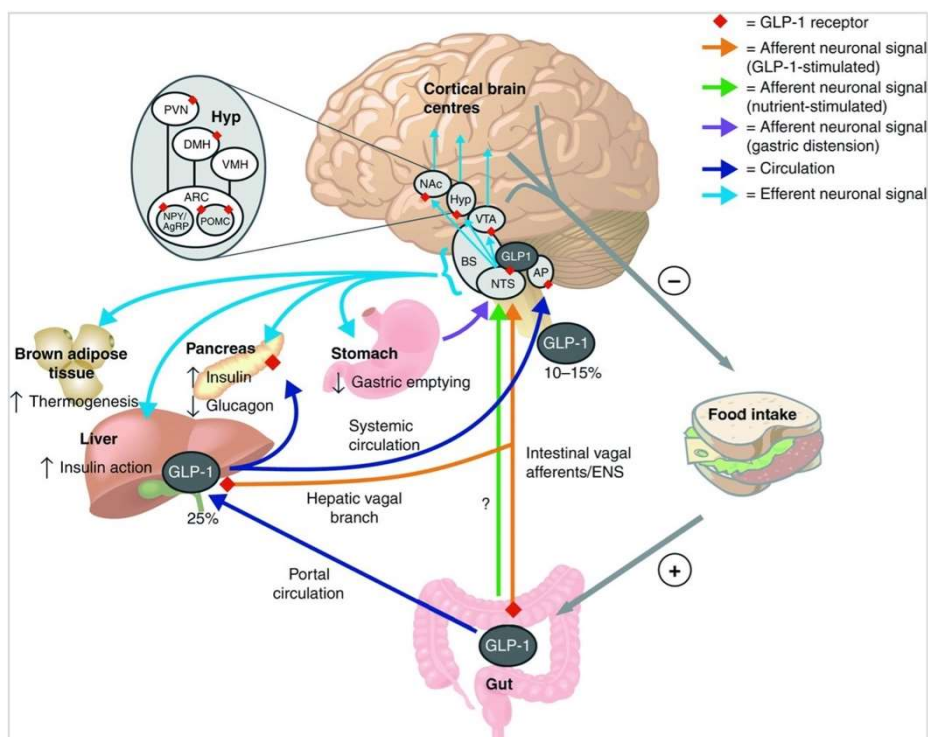
As doenças cardiovasculares representam uma importante causa de mortalidade em pacientes com obesidade (93). Com o envelhecimento progressivo da população e o aumento contínuo da prevalência da obesidade, espera-se um crescimento significativo no impacto global das doenças cardiovasculares, tanto em termos de morbidade quanto de mortalidade. Adicionalmente, essas condições geram um expressivo ônus econômico para os sistemas públicos de saúde (94). Cabe ressaltar que semaglutida 2,4 mg é o único medicamento que demonstrou benefício estatisticamente significativo em reduzir o risco de MACE (único também aprovado para isso), ou seja, o uso de semaglutida 2,4mg pode reduzir o risco de desenvolvimento de comorbidades com alto custo associado e, portanto, reduzir a utilização de recursos em saúde.

Neste contexto, a semaglutida 2,4 mg é uma importante opção de tratamento para os pacientes com obesidade e comorbidades. Ensaios clínicos demonstraram a eficácia do medicamento em reduzir o peso de pacientes com obesidade em cerca de 17%, um percentual significativamente superior àquele alcançado com as estratégias atuais para perda de peso que fica em torno de 5% (85). Além disso, a semaglutida 2,4 mg é único medicamento que demonstrou benefício estatisticamente significativo na redução do risco de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com obesidade, sendo o único medicamento aprovado para este fim. Além disso, o uso de semaglutida 2,4 mg pode reduzir o risco de desenvolvimento de comorbidades reduzir, assim, o ônus econômico associado ao seu tratamento. Desta forma, a disponibilização da semaglutida 2,4 mg no SUS representaria um avanço importante no tratamento da obesidade e promoveria a ampliação do acesso dos pacientes a terapias eficazes e seguras.

3 Descrição da tecnologia

A obesidade é uma doença multifatorial e, como tal, existem diferentes mecanismos envolvidos em sua etiologia, como fatores ambientais, fisiológicos e genéticos (95). No que diz respeito aos mecanismos metabólicos envolvidos na obesidade, hormônios como insulina e grelina, juntamente com hormônios peptídicos, tais como GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1), PYY (peptídeo YY) e colecistoquinina, desempenham um papel fundamental. Eles são responsáveis pelos sinais de fome e saciedade no eixo hormonal-neural.

Dentre esses hormônios, o peptídeo GLP-1 é um componente chave para o controle homeostático da alimentação (96). Após a ingestão de alimentos, o GLP-1 é secretado na circulação pelas células L enteroendócrinas distais, Clique ou toque aqui para inserir o texto. presentes no intestino delgado e cólon (94), e contribui para a regulação pós-prandial da glicose, aumentando a secreção de insulina pelo pâncreas (98,99). O GLP-1 também promove a transcrição do gene da insulina e melhora a responsividade das células beta pancreáticas, além de reduzir a glicose por outros mecanismos como a inibição da secreção do glucagon, o que leva à redução da produção hepática de glicose (98,99). Além disso, como os receptores de GLP-1 são amplamente expressos em outros tecidos além do trato gastrointestinal, incluindo o pâncreas, rins, o sistema cardiovascular e várias regiões do sistema nervoso, assim, o GLP-1 desempenha várias funções além da homeostase da glicose, como a desaceleração da taxa de esvaziamento gástrico (97). A modulação da saciedade também é mediada pelo GLP-1 (100), bem como a regulação da ingestão de energia por meio de circuitos hipotalâmicos de alimentação (Figura 10) (101).



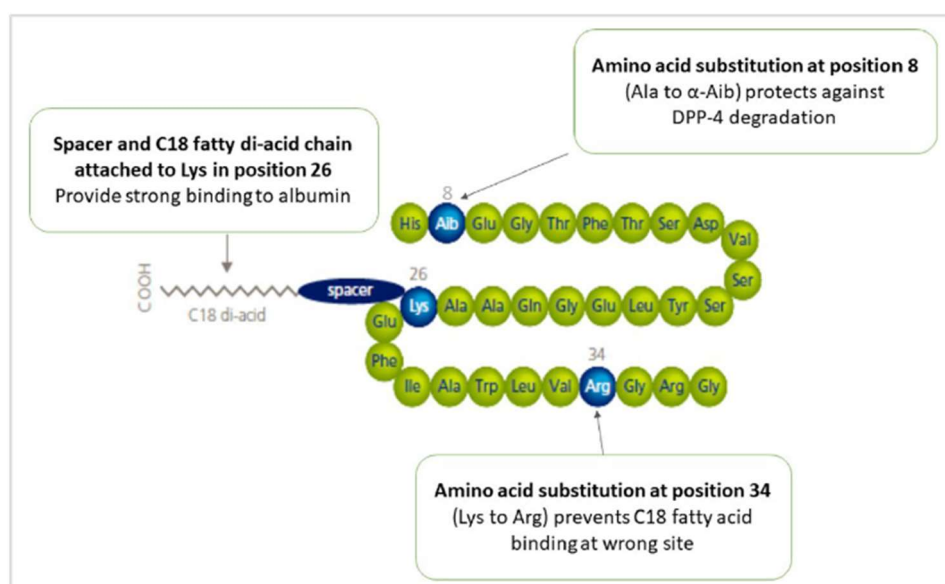
O GLP-1 secretado pelas células L intestinais em resposta à ingestão de alimentos é captado pelos capilares e degradado pela DPP-4. Posteriormente, o GLP-1 endógeno ativa as aferências vagais intestinais, ativando neurônios produtores de GLP-1 no núcleo do trato solitário (NTS). A ativação adicional das aferências vagais intestinais ou portal por nutrientes, outros hormônios intestinais ou distensão gástrica também podem ativar os neurônios produtores de GLP-1. Esses neurônios projetam-se para várias áreas reguladoras da alimentação, a maioria das quais contém receptores de GLP-1. Essas áreas incluem a área tegmental ventral (VTA), o núcleo accumbens (NAc) e o hipotálamo (Hyp). Em todo o hipotálamo, o receptor de GLP-1 está presente, particularmente no núcleo paraventricular (PVN), no hipotálamo dorsomedial (DMH) e no núcleo arcuato (ARC), com maior densidade em neurônios pro-opiomelanocortina (POMC) (neurônios anorexígenos) do que em neurônios relacionados ao peptídeo agouti (AgRP)/neuropeptídeo Y (NPY) (neurônios orexígenos). As vias eferentes, entre outras, originadas no tronco cerebral (BS), sinalizam posteriormente para os órgãos periféricos para fechar o circuito do comportamento alimentar e da regulação do metabolismo da glicose. Assim, o GLP-1 reduz a glicose no sangue estimulando a secreção e a produção de insulina e suprimindo a secreção de glucagon pelo pâncreas além de aumentar o a ação da insulina hepática de maneira dependente da glicose. Fonte: van Bloemendaal *et al.* (96).

Figura 10. Rotas propostas de ação do GLP-1 na regulação central da alimentação e do metabolismo da glicose.

Em indivíduos com obesidade, as ações e efeitos do GLP-1 encontram-se comprometidos, o que leva à desregulação do controle homeostático da ingestão alimentar (102). Neste contexto, os medicamentos agonistas do receptor de GLP-1, representam uma importante ferramenta terapêutica já que são capazes de mimetizar as ações pancreáticas do GLP-1 fisiológico, estimulando a perda de peso e melhorando o controle glicêmico (103), além de promover redução do risco cardiovascular (103), efeitos renoprotetores e neuroprotetores (104) que potencializam os resultados benéficos dos agonistas do receptor de GLP-1.

A semaglutida 2,4 mg é um agonista do receptor do GLP-1 com 94% de homologia com a sequência

de aminoácidos do GLP-1 nativo (105). As modificações estruturais em sua molécula permitiram que a semaglutida seja menos suscetível à degradação pela enzima dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), prolongando sua meia-vida para quase uma semana (106) (Figura 11).,



Fonte: Lau *et al.* (106).

Figura 11. Estrutura da semaglutida.

Ficha técnica

Tipo: medicamento.

Tecnologia: A semaglutida é um análogo de GLP-1 com 94% de homologia sequencial com o GLP-1 humano. Atua como um agonista do receptor de GLP-1 que se liga seletivamente e ativa o receptor de GLP-1, o alvo do GLP-1 endógeno.

Nome técnico: Semaglutida.

Nome comercial: Wegovy®.

Apresentações: Wegovy® 0,25 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 1,0 mg de semaglutida em 1,5 mL de solução injetável (0,68 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 0,25 mg de semaglutida.

Wegovy® 0,5 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 2 mg de semaglutida em 1,5 mL de solução injetável (1,34 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 0,5 mg de semaglutida.

Wegovy® 1 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 4 mg de semaglutida em 3,0 mL de solução injetável (1,34 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 1 mg de semaglutida.

Wegovy® 1,7 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 6,8 mg de semaglutida em 3,0 mL de solução injetável (2,27 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 1,7 mg de semaglutida.

Wegovy® 2,4 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 9,6 mg de semaglutida em 3,0 mL de solução

injetável (3,2 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 2,4 mg de semaglutida.

Independente da apresentação, cada embalagem contém 1 sistema de aplicação preenchido e 4 agulhas descartáveis NovoFine® Plus.

Detentor do registro: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Fabricante: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: A semaglutida 2,4 mg é indicada para uso adulto como um adjuvante a uma dieta hipocalórica e aumento de atividade física para controle de peso, incluindo perda e manutenção de peso, em adultos com Índice de Massa Corporal (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, por exemplo, disglycemia (pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2), hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular estabelecida. Também possui indicação para uso pediátrico a partir de 12 anos como um adjuvante a uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle de peso em adolescentes com idade ≥ 12 anos com obesidade (percentil 95%) e peso corporal acima de 60 kg.

Registro Anvisa: 117660039.

Data do registro Anvisa: 02/01/2023.

Vencimento do registro Anvisa: 01/2033.

Posologia e forma de administração: A semaglutida 2,4 mg deve ser administrada uma vez por semana, a qualquer hora do dia, com ou sem refeições. Semaglutida 2,4 mg deve ser injetada por via subcutânea no abdome, coxa ou parte superior do braço. O local da injeção pode ser alternado. Semaglutida 2,4 mg não deve ser administrada por via intravenosa ou intramuscular. O dia da administração semanal pode ser alterado, se necessário, desde que o intervalo entre duas doses seja de pelo menos 3 dias (> 72 horas). Depois de selecionar o novo dia de administração, a administração uma vez por semana deve ser mantida. Os pacientes devem ser aconselhados a ler cuidadosamente as instruções de uso incluídas ao final da bula antes de administrar semaglutida 2,4 mg. Em pacientes adultos, a dose de manutenção de semaglutida 2,4 mg uma vez por semana é alcançada começando com uma dose de 0,25 mg. Para reduzir a probabilidade de sintomas gastrointestinais, a dose deve ser aumentada ao longo de um período de 16 semanas para uma dose alvo de 2,4 mg uma vez por semana, conforme o seguinte escalonamento: semana 1-4 (0,25 mg/semana), semana 5-8 (0,5 mg/semana), semana 9-12 (1 mg/semana), semana 13-16 (1,7 mg/semana), e dose de manutenção (2,4 mg/semana). Em caso de sintomas gastrointestinais significativos, deve-se considerar o adiamento do escalonamento da dose até que os sintomas tenham melhorado. Doses semanais superiores a 2,4 mg não são recomendadas.

Situação regulatória

A semaglutida 2,4 mg foi aprovada pela agência regulatória americana *Food and Drugs Administration* (FDA) em 2021 para o tratamento de adultos com obesidade ou com sobrepeso e pelo menos uma comorbidade associada (107). Em 2021, semaglutida 2,4 mg foi aprovada pela Agência de Regulação de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido, *Medicines and Health products Regulations Agency* (MHRA) (108) e, em 2022, obteve a autorização da *European Medicines Agency* (EMA) para comercialização em toda a comunidade europeia (109).

No Brasil, a semaglutida 2,4 mg possui registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2023 e está disponível para comercialização desde agosto de 2024. Atualmente está indicada como um adjuvante a uma dieta hipocalórica e aumento de exercício físico para controle de peso, incluindo perda e manutenção de peso, em 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, por exemplo, disglícemia (pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2), hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular estabelecida. Também está registrado para esta mesma indicação para adolescentes com idade ≥ 12 anos que apresentem obesidade e peso corporal acima de 60 kg (110).

4 Evidências clínicas

O objetivo da presente revisão da literatura foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de semaglutida 2,4 mg para o tratamento da obesidade em pacientes adultos não diabéticos com doença cardiovascular estabelecida. Para isso, a seguinte pergunta de pesquisa foi elaborada:

Pergunta: Semaglutida 2,4 mg é eficaz e segura para o tratamento da obesidade em pacientes adultos não diabéticos com doença cardiovascular estabelecida quando comparado ao placebo e/ou tratamento convencional (medidas de alteração de estilo de vida, tais como dieta e exercício físico)?

A estratégia PICO correspondente é apresentada no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta estruturada de acordo com a estratégia PICO.

P – População	Pacientes adultos com obesidade não diabéticos e com doença cardiovascular estabelecida definida como a ocorrência prévia de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ou presença de doença arterial periférica sintomática.
I – Intervenção	Semaglutida 2,4mg

C – Comparador	Placebo e ou/tratamento convencional (medidas de alteração de estilo de vida, tais como dieta e exercício físico).
O – Desfechos	Desfechos de eficácia: -Redução do peso e/ou IMC. -Frequência de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE 3P (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal). Desfechos de segurança: -Eventos adversos graves. Qualidade de vida.
Tipos de Estudo	Ensaios clínicos randomizados de fase 2 ou 3 e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem metanálise.

Considerou-se que a cirurgia bariátrica não seria um comparador direto à semaglutida 2,4 mg pois, de acordo com os critérios de elegibilidade ao procedimento no SUS (74), apenas uma minoria da população alvo seria elegível à cirurgia. Além disso, sabe-se que o acesso à cirurgia bariátrica no SUS é limitado, com uma oferta de serviços significativamente inferior à demanda, o que é corroborado pelas longas filas de espera pelo procedimento. Ressaltamos que este entendimento foi aceito pela plenária da Conitec por ocasião da apreciação do medicamento liraglutida para uma indicação semelhante (111). Este também foi o entendimento da agência *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), que considerou que o comparador apropriado seriam mudanças no estilo de vida sem a utilização de medicamentos tanto para a liraglutida quanto para a semaglutida 2,4 mg (112,113).

4.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta estruturada e de acordo com a estratégia PICO, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As buscas foram realizadas entre os dias 10 e 13 de junho de 2024 e atualizadas em 25 de setembro de 2024.

As estratégias de busca foram elaboradas de acordo com o vocabulário controlado de cada uma das bases pesquisadas e incluíram apenas descritores relacionados à doença e à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca (Quadro 3). Não foram utilizados limites de idioma ou de tempo. A triagem dos estudos foi realizada com o software Rayyan (114) por dois investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final.

Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Total*
Medline (via Pubmed)	((("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"[MeSH Terms] OR "glp 1 receptor agonists"[Title/Abstract]) OR "glp 1 receptor agonists"[Title/Abstract] OR "Incretin Mimetics"[Title/Abstract] OR "glp 1 analogs"[Title/Abstract] OR "glp 1 analogs"[Title/Abstract] OR "semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[Title/Abstract] OR "wegovy"[Title/Abstract]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	582
Embase	#1. 'semaglutide':ti,ab #2. 'glucagon like peptide 1 receptor agonist':ti,ab #3. #1 OR #2 #4. #3 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'network meta analysis'/de) AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Preprint'/it)	707
Cochrane Library Reviews database	(glucagon-like peptide-1 receptor agonists):ti,ab,kw OR (glp 1 receptor agonists):ti,ab,kw OR (incretin mimetics):ti,ab,kw OR (glp 1 analogs):ti,ab,kw OR (semaglutide):ti,ab,kw"	7
LILACS	(mh:(glucagon-like peptide-1 receptor agonists)) OR (glp 1 receptor agonists) OR (incretin mimetics) OR (glp 1 analogs) OR (semaglutide) OR (wegovy) AND (type_of_study:("clinical_trials" OR "systematic_reviews"))	3
*Total de referências selecionadas		6

Foram incluídos artigos completos que atendessem aos critérios definidos de acordo com a estratégia PICO (Quadro 2). Estudos envolvendo subpopulações específicas ou estudos que incluíssem outras intervenções foram excluídos.

4.2 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de um total de 1.299 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 65 estudos para leitura de texto completo. Destes, um total de seis estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 12), sendo um ensaio clínico randomizado e cinco análises post-hoc deste ensaio clínico. A lista dos estudos excluídos na fase de leitura de texto completo, bem como os motivos da exclusão são apresentados no Apêndice 1.

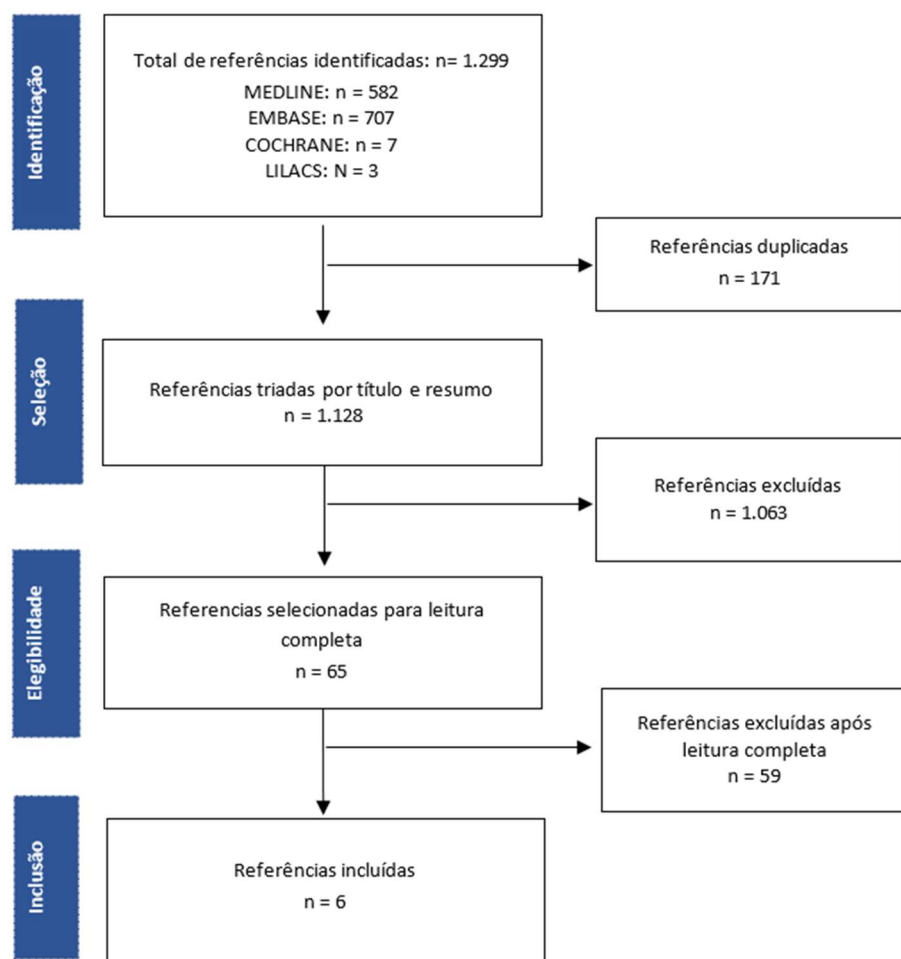


Figura 12. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.

4.3 Descrição dos estudos selecionados

Lincoff *et al.*, 2023 (SELECT, NCT03574597) (115)

O estudo SELECT (115) é um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo que teve como objetivo verificar a eficácia da semaglutida 2,4 mg frente ao placebo na redução do risco de eventos adversos cardiovasculares maiores em pacientes adultos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida e que não apresentavam diabetes. O desfecho cardiovascular primário foi composto por morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. Os desfechos secundários confirmatórios incluíram morte por causas cardiovasculares, um desfecho composto de insuficiência cardíaca (morte por causas cardiovasculares ou internação ou visita médica urgente por insuficiência cardíaca) e morte por qualquer causa.

O estudo incluiu 17.604 pacientes com 45 anos ou mais, IMC ≥ 27 kg/m² e doença cardiovascular estabelecida definida como a ocorrência prévia de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ou presença de doença arterial periférica sintomática. A diabetes foi um critério de exclusão. Os participantes foram randomizados para receber uma injeção subcutânea semanal de semaglutida 2,4 mg ou placebo. As características clínicas e demográficas dos pacientes em cada grupo são apresentados na Tabela 1.

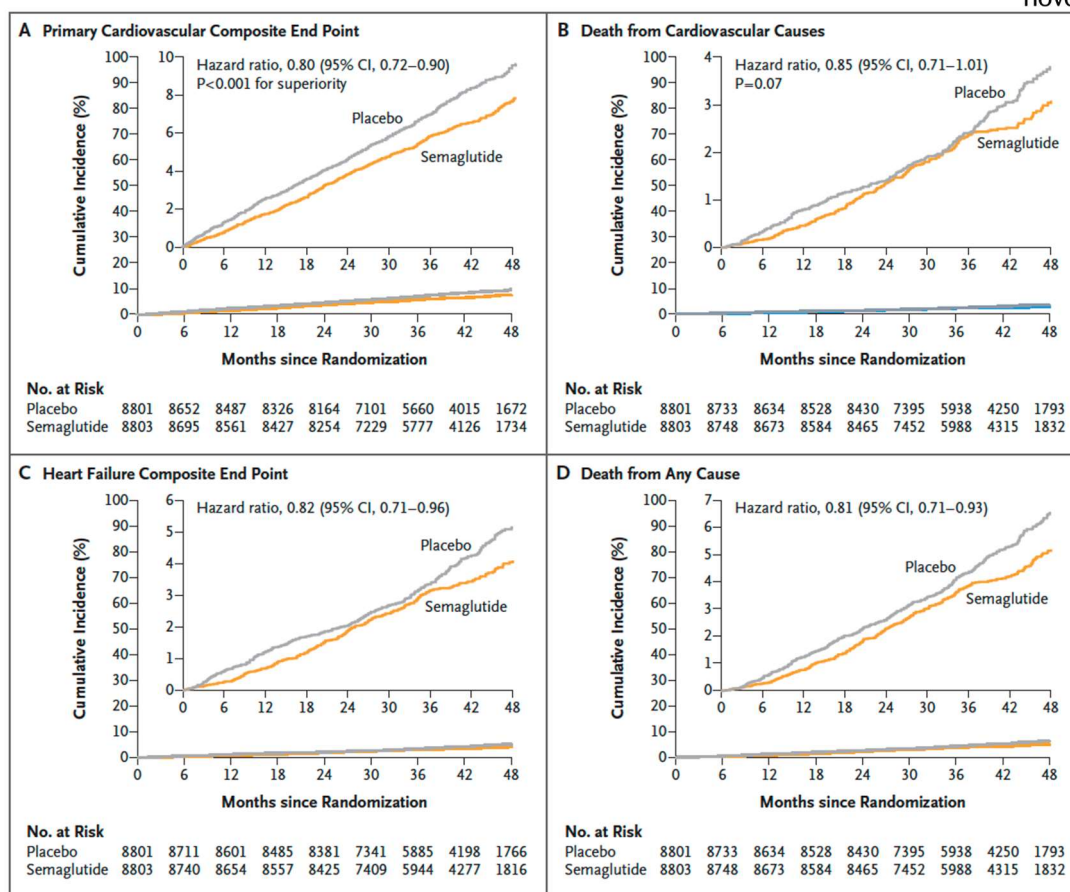
Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo SELECT.

Característica	Semaglutida 2,4 mg (N = 8.803)	Placebo (N = 8.801)
Idade — anos	61,6 $\pm$ 8,9	61,6 $\pm$ 8,8
Sexo masculino — n (%)	6355 (72,2)	6377 (72,5)
Raça ou grupo étnico — n (%)		
Branco	7387 (83,9)	7404 (84,1)
Asiático	720 (8,2)	727 (8,3)
Negro	348 (4,0)	323 (3,7)
Outro	253 (2,9)	273 (3,1)
Hispanico ou Latino	914 (10,4)	908 (10,3)
Peso corporal — kg	96,5 $\pm$ 17,5	96,8 $\pm$ 17,8
IMC — kg/m ² (média)	33,3 $\pm$ 5,0	33,4 $\pm$ 5,0
IMC — kg/m ² — n (%)		
<30	2.555 (29,0)	2.469 (28,1)
30 a <35	3.693 (42,0)	3.781 (43,0)
35 a <40	1.687 (19,2)	1.659 (18,9)
40 a <45	579 (6,6)	595 (6,8)
≥ 45	289 (3,3)	297 (3,4)
Circunferência da cintura — cm	111,3 $\pm$ 13,1	111,4 $\pm$ 13,1
Nível de hemoglobina glicada — %	5,78 $\pm$ 0,34	5,78 $\pm$ 0,33
Distribuição — n (%)		

Característica	Semaglutida 2,4 mg (N = 8.803)	Placebo (N = 8.801)
<5,7%	2925 (33,2)	2980 (33,9)
≥5,7%	5877 (66,8)	5819 (66,1)
Mediana do nível de PCR de alta sensibilidade (IQR) — mg/l	1,87 (0,89–4,18)	1,80 (0,86–4,06)
Critérios de inclusão cardiovascular — n (%)		
Infarto do miocárdio apenas	5962 (67,7)	5944 (67,5)
AVC apenas	1578 (17,9)	1556 (17,7)
Doença arterial periférica apenas	376 (4,3)	401 (4,6)
Dois ou mais critérios de inclusão	718 (8,2)	719 (8,2)
Outros	169 (1,9)	181 (2,1)
TFG — ml/min/1,73 m ²	82,4±17,5	82,5±17,3
Mediana do nível de lipídios (IQR) — mg/dl		
Colesterol total	153 (131–182)	153 (131–183)
Colesterol HDL	44 (37–52)	44 (37–52)
Colesterol LDL	78 (61–102)	78 (61–102)
Triglicerídeos	134 (99–188)	135 (100–190)
Pressão arterial sistólica — mmHg	131,0±15,6	130,9±15,3
Pressão arterial diastólica — mmHg	79,4±10,0	79,2±9,9
Pulso — batimentos/min	68,9±10,6	68,6±10,7
Pontuação do índice EQ-5D-5L	0,88±0,15	0,88±0,15
Pontuação EQ-5D-VAS	77,15±15,63	77,15±15,73

Médias ± desvio-padrão. PCR proteína C-reativa, TFG taxa de filtração glomerular estimada e IQR intervalo interquartil. IMC: índice de massa corporal. EQ-5D-5L: Questionário de saúde relacionada à qualidade de vida do grupo EuroQoL. VAS EQ-5D: Escala visual analógica do EQ-5D. Fonte: Adaptado de Lincoff *et al.* (115).

O desfecho cardiovascular primário ocorreu em 6,5% dos pacientes no grupo da semaglutida 2,4mg, comparado a 8,0% no grupo placebo, uma redução estatisticamente significativa (HR 0,80; IC95% 0,72 a 0,90; $p < 0,001$) (Figura 13). Quanto aos desfechos secundários, observou-se uma redução não estatisticamente significativa na redução da taxa de morte cardiovascular (HR = 0,85; IC95% 0,71 a 1,01; $p = 0,07$) enquanto o desfecho composto de insuficiência cardíaca foi menos frequente (18%) no grupo semaglutida 2,4mg (HR = 0,82; IC95% 0,71 a 0,96) (Figura 13). A semaglutida 2,4mg levou a uma redução da morte por qualquer causa comparativamente ao placebo em 19% (HR 0,81; IC95% 0,71 a 0,93) (Figura 13). Nos desfechos secundários, destaca-se a expressiva redução de infarto do miocárdio no grupo semaglutida 2,4 mg na ordem de -28%. Os resultados obtidos para os desfechos do tipo tempo até a ocorrência de evento analisados são apresentados na Tabela 2.



Fonte: Adaptado de Lincoff *et al.* (115).

Figura 13. Análise do tempo até o primeiro evento para desfechos primário e secundários no estudo SELECT.

Tabela 2. Desfechos primários e secundários do tipo tempo até o primeiro evento no estudo SELECT.

Desfecho	Semaglutida 2,4 mg (N = 8.803)	Placebo (N = 8.801)	Hazard ratio (IC95%)	P- Valor
Desfecho composto cardiovascular primário	569 (6,5)	701 (8,0)	0,80 (0,72 a 0,90)	<0,001
Desfechos Secundários Confirmatórios				
Morte por causas cardiovasculares	223 (2,5)	262 (3,0)	0,85 (0,71 a 1,01)	0,07
Desfecho composto de insuficiência cardíaca	300 (3,4)	361 (4,1)	0,82 (0,71 a 0,96)	NA
Morte por qualquer causa	375 (4,3)	458 (5,2)	0,81 (0,71 a 0,93)	NA
Desfechos Secundários de Suporte				
Cardiovascular expandido	873 (9,9)	1074 (12,2)	0,80 (0,73 a 0,87)	NA
Morte por qualquer causa	710 (8,1)	877 (10,0)	0,80 (0,72 a 0,88)	NA
Infarto do miocárdio não fatal	234 (2,7)	322 (3,7)	0,72 (0,61 a 0,85)	NA

Acidente vascular cerebral não fatal	154 (1,7)	165 (1,9)	0,93 (0,74 a 1,15)	NA
Hospitalização ou visita médica urgente por insuficiência cardíaca	97 (1,1)	122 (1,4)	0,79 (0,60 a 1,03)	NA
Revascularização coronária	473 (5,4)	608 (6,9)	0,77 (0,68 a 0,87)	NA
Angina instável levando à hospitalização	109 (1,2)	124 (1,4)	0,87 (0,67 a 1,13)	NA
Nível de hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$	306 (3,5)	1059 (12,0)	0,27 (0,24 a 0,31)	NA
Desfecho composto de nefropatia	155 (1,8)	198 (2,2)	0,78 (0,63 a 0,96)	NA
Hemoglobina glicada $\geq 5,7\%$ entre os pacientes com hemoglobina glicada basal $< 5,7\%$	623 (21,3)	1501 (50,4)	0,33 (0,30 a 0,36)	NA

Desfecho primário: composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. Desfechos secundários confirmatórios: analisados sob controle de multiplicidade através de um esquema de teste hierárquico em etapas. Desfecho composto de insuficiência cardíaca: primeira ocorrência de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização ou uma visita médica urgente por insuficiência cardíaca. Desfecho composto cardiovascular expandido: composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária ou angina instável levando à hospitalização. Desfecho de nefropatia: composto de cinco componentes de morte por causas renais, início de terapia renal de longa duração, início de um TFG persistentemente inferior a 15 ml/min/1.73 m², redução persistente de 50% no TFG em relação ao basal ou início de macroalbuminúria persistente. Fonte: Adaptado de Lincoff *et al.* (115).

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos para os desfechos secundários de suporte contínuos e binários. A semaglutida 2,4mg levou a uma maior perda percentual de peso. A mudança média no peso corporal ao longo 104 semanas após a randomização foi de -9,39% no grupo semaglutida 2,4mg e -0,88% no grupo placebo (diferença estimada = -8,51 pontos percentuais; IC95%, -8,75 a -8,27).

Tabela 3. Desfechos secundários de suporte contínuos e binários.

Desfecho	Semaglutida 2,4 mg (N = 8.803)	Placebo (N = 8.801)	Diferença (IC95%)
Nível de hemoglobina glicada $< 5,7\%$ entre pacientes com nível de hemoglobina glicada basal $\geq 5,7\%$ (%)			
Na semana 52	3.848/5.831 (66,0)	1.136/5.748 (19,8)	10,15 (9,18 a 11,23)
Na semana 104	3.775/5.750 (65,7)	1.211/5.663 (21,4)	8,74 (7,91 a 9,65)
Mudança média da randomização até a semana 104:			
Peso corporal (%)	-9,39 $\pm$ 0,09	-0,88 $\pm$ 0,08	-8,51 (-8,75 a -8,27)
Circunferência da cintura (cm)	-7,56 $\pm$ 0,09	-1,03 $\pm$ 0,09	-6,53 (-6,79 a -6,27)
Nível de hemoglobina glicada (pontos percentuais)	-0,31 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00	-0,32 (-0,33 a -0,31)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	-3,82 $\pm$ 0,16	-0,51 $\pm$ 0,16	-3,31 (-3,75 a -2,88)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	-1,02 $\pm$ 0,10	-0,47 $\pm$ 0,10	-0,55 (-0,83 a -0,27)
Frequência cardíaca (batimentos/min)	3,79 $\pm$ 0,11	0,69 $\pm$ 0,11	3,10 (2,80 a 3,39)

Nível de PCR de alta sensibilidade (%)	-39,12	-2,08	-37,82 (-39,70 a -35,90)
Nível de colesterol total (%)	-4,63	-1,92	-2,77 (-3,37 a -2,16)
Nível de colesterol HDL (%)	4,86	0,59	4,24 (3,70 a 4,79)
Nível de colesterol LDL (%)	-5,25	-3,14	-2,18 (-3,22 a -1,12)
Nível de triglicerídeos (%)	-18,34	-3,2	-15,64 (-16,68 a -14,58)
Índice EQ-5D-5L	0,01±0,00	-0,01±0,00	0,01 (0,01 a 0,02)
Escore EQ-5D-VAS	2,52±0,16	0,92±0,16	1,60 (1,16 a 2,04)

Valores de mais ou menos são médias $\pm$ erro padrão. EQ-5D-5L: questionário EuroQol 5 dimensões e 5 níveis para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde EQ-5D VAS: escala analógica visual para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. Fonte: Adaptado Lincoff *et al.* (115).

Pacientes tratados com semaglutida 2,4 mg apresentaram maior incidência de descontinuação do tratamento comparativamente ao grupo placebo (16,6% vs 8,2%), relacionado à maior incidência de eventos adversos gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia neste grupo (10,0% vs. 2,0% no grupo placebo). Distúrbios relacionados à vesícula biliar, incluindo cálculos biliares, foram mais frequentes no grupo da semaglutida 2,4 mg (2,8%) em comparação ao placebo (2,3%), o que é consistente com outros estudos de agonistas do receptor GLP-1, já que a perda rápida de peso tem sido associada a um risco aumentado de cálculos biliares. Eventos adversos graves foram menos frequentes no grupo da semaglutida 2,4mg (33,4%) comparados ao placebo (36,4%), não sendo observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à insuficiência renal aguda, pancreatite, câncer ou distúrbios psiquiátricos. Também não foi observado aumento da incidência de eventos adversos cardiovasculares graves no grupo semaglutida 2,4mg em comparação ao placebo, o que reforça o perfil de segurança cardiovascular do medicamento. O tempo do estudo foi de 5 anos, com um acompanhamento médio de 3,4 anos. Os desfechos de segurança são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Desfechos de segurança no estudo SELECT.

Evento	Semaglutida 2,4mg (N = 8.803)	Placebo (N = 8.801)	P-Valor
Eventos adversos graves	2.941 (33,4)	3.204 (36,4)	<0,001
Distúrbios cardíacos	1.008 (11,5)	1.184 (13,5)	<0,001
Infecções e infestações	624 (7,1)	738 (8,4)	0,001
Distúrbios do sistema nervoso	444 (5,0)	496 (5,6)	0,08
Procedimentos cirúrgicos e médicos	433 (4,9)	548 (6,2)	<0,001
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	405 (4,6)	402 (4,6)	0,94
Distúrbios gastrointestinais	342 (3,9)	323 (3,7)	0,48
Eventos adversos levando à descontinuação permanente do produto do ensaio, independentemente da gravidade	1.461 (16,6)	718 (8,2)	<0,001

Evento	Semaglutida 2,4mg (N = 8.803)	Placebo (N = 8.801)	P-Valor
Distúrbios gastrointestinais	880 (10,0)	172 (2,0)	<0,001
Distúrbios do sistema nervoso	124 (1,4)	92 (1,0)	0,03
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	108 (1,2)	27 (0,3)	<0,001
Distúrbios gerais e condições no local de administração	105 (1,2)	47 (0,5)	<0,001
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	80 (0,9)	105 (1,2)	0,07
Infecções e infestações	75 (0,9)	84 (1,0)	0,47
Eventos adversos de interesse especial, independentemente da gravidade			
Eventos relacionados à Covid-19	2108 (23,9)	2150 (24,4)	0,46
Neoplasias malignas	422 (4,8)	418 (4,7)	0,92
Distúrbios relacionados à vesícula biliar	246 (2,8)	203 (2,3)	0,04
Insuficiência renal aguda	171 (1,9)	200 (2,3)	0,13
Pancreatite aguda	17 (0,2)	24 (0,3)	0,28

Fonte: Adaptado Lincoff *et al.* (115).

Os autores concluíram que em pacientes sem diabetes mellitus com doença cardiovascular estabelecida e sobrepeso ou obesidade, a semaglutida 2,4mg foi superior ao placebo na redução da incidência de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal em um tempo de seguimento médio de 39,8 meses.

Ryan *et al.*, 2024 (116)

O estudo de Ryan *et al.* (116) é uma análise *post-hoc* do estudo SELECT prevista em protocolo que teve como objetivo investigar os efeitos a longo prazo da semaglutida 2,4mg no peso e outros parâmetros antropométricos.

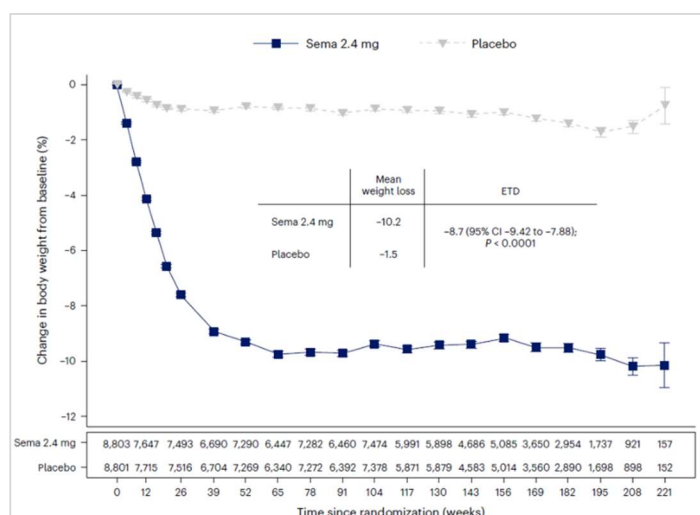
A perda de peso observada durante as 204 semanas (4 anos) de seguimento foi maior no grupo tratado com semaglutida 2,4 mg comparativamente ao placebo (−10,2% vs. −1,5%; diferença = −8,7%; IC95% −9,42 a −7,88; $p < 0,0001$). Essa perda ocorreu já nas primeiras 65 semanas de tratamento e se sustentou até a semana 208 (Figura 14).

Fonte: Reproduzido de

Figura 14. Variação médio durante 208 os pacientes do

Na semana de $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, alcançadas por 67,8%, e 4,9%,

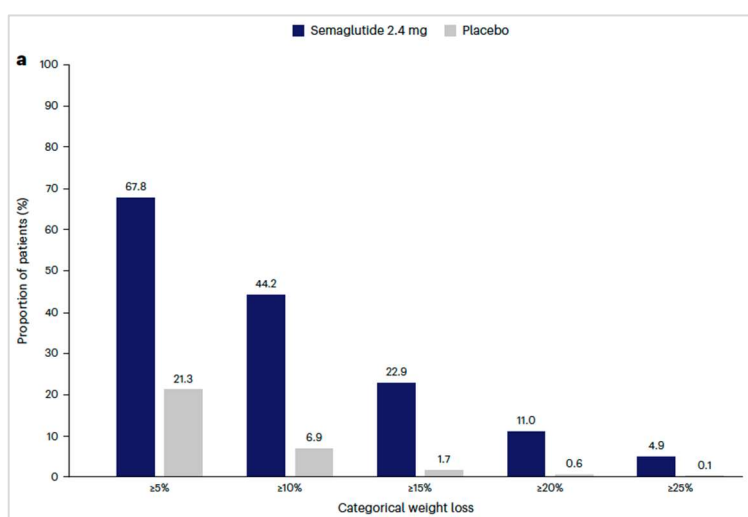
pacientes tratados com semaglutida 2,4mg, em comparação com 21,3%, 6,9%, 1,7%, 0,6% e 0,1% dos que receberam placebo (Figura 15).



Ryan *et al.* (116).

percentual do peso semanas para todos estudo.

104, perdas de peso $\geq 20\%$ e $\geq 25\%$ foram 44,2%, 22,9%, 11,0% respectivamente, dos



Fonte: adaptado de Ryan *et al.* (116).

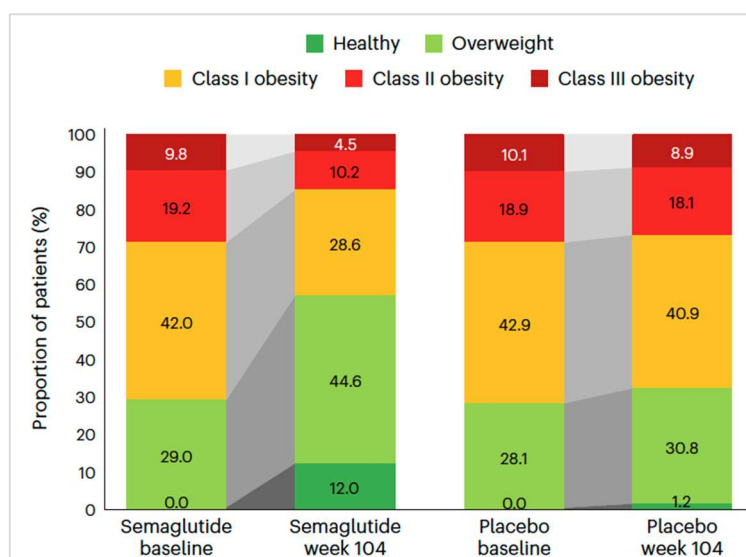
Figura 15. Variação percentual do peso em resposta na semana 104.

Na semana 104, 52,4% dos pacientes tratados com semaglutida 2,4mg apresentaram redução de IMC em comparação com 15,7% no grupo placebo (Figura 16). No grupo semaglutida 2,4mg, 12,0% dos pacientes alcançaram um IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$, em comparação com 1,2% no grupo placebo. A redução do peso ocorreu em todas as faixas de IMC, a proporção de pacientes com IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ reduziu-se de 42% para 28,6% no grupo semaglutida 2,4mg em comparação a uma variação de 42,9% para 40,9% no grupo placebo.

Já a proporção de pacientes com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ reduziu-se de 29,0% para 14,7% no grupo semaglutida 2,4mg enquanto no grupo placebo foi de 29% para 27%.

Obesidade classe I: kg/m^2 ; classe II: $\text{IMC} \geq$ classe III: $\text{IMC} \geq 40$
 Reproduzido de Ryan

Figura 16.
 distribuição
 pacientes de
 de massa corporal
 semana 104.



$\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e $< 35 \text{ kg/m}^2$ e $< 40 \text{ kg/m}^2$ e kg/m^2 . Fonte: *et al.* (116).

Comparação da
 percentual dos
 acordo com o índice
 no baseline e na

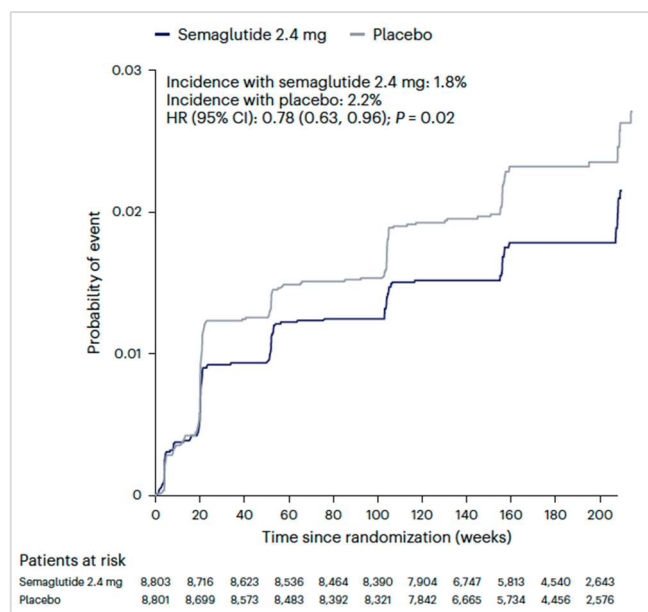
Colhoun et al., 2024 (117)

O estudo de Colhoun *et al.* (117) é uma análise *post-hoc* pré-especificada do estudo SELECT que teve por objetivo avaliar o efeito do tratamento da semaglutida 2,4mg em desfechos renais a longo prazo. O desfecho primário foi definido por cinco componentes, a saber morte por doença renal, terapia renal substitutiva (diálise ou transplante), desenvolvimento de taxa de filtração glomerular (TFG) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ persistente, redução $\geq 50\%$ na TFG em relação ao *baseline* ou desenvolvimento de macroalbuminúria persistente.

A mediana do tempo de seguimento foi de 182 semanas e, ao final deste período, 1,8% dos pacientes no grupo semaglutida 2,4mg e 2,2% no grupo placebo apresentaram o desfecho primário (HR = 0,78; IC95% 0,63 a 0,96; P = 0,02) (Figura 17). A análise dos componentes individuais do desfecho primário mostrou que

o efeito observado foi impulsionado pela menor incidência de macroalbuminúria e de redução $\geq 50\%$ na TFG (Figura 18).

Fonte: Reproduzido de
Figura 17. Análise de
 para o desfecho



Colhoun *et al.* (117).
 tempo até o evento
 primário.

	Semaglutide 2.4 mg (N = 8,803), n (%)	Placebo (N = 8,801), n (%)	HR (95% CI); P value
5-component kidney composite endpoint	155 (1.8)	198 (2.2)	0.78 (0.63, 0.96); 0.02
Death due to kidney disease	0	0	N/A
Initiation of chronic kidney replacement therapy ^a	4 (0.0)	6 (0.1)	0.66 (0.17, 2.32); 0.52
Onset of persistent eGFR <15 ml min ⁻¹ 1.73 m ⁻²	5 (0.1)	4 (0.0)	1.24 (0.33, 5.02); 0.74
Onset of persistent $\geq 50\%$ reduction in eGFR	12/8,724 ^b (0.1)	21/8,742 ^b (0.2)	0.57 (0.27, 1.14); 0.11
Onset of persistent macroalbuminuria	144 (1.6)	179 (2.0)	0.80 (0.64, 1.00); 0.05

HR (95% CI)

Favors semaglutide 2.4 mg Favors placebo

Fonte: Reproduzido de Colhoun *et al.* (117).

Figura 18. Efeito do tratamento sobre os componentes individuais do desfecho composto renal.

Na semana 104, a redução da TFG foi menor no grupo de semaglutida 2,4mg (-0,86 ml/min/1,73 m²) em comparação ao placebo (-1,61 ml/min/1,73 m²), resultando em um benefício líquido de 0,75 ml/min/1,73 m² (IC95% 0,43 a 1,06; p<0,001). No grupo semaglutida 2,4mg, o aumento da relação albumina/creatinina urinária (RACU) foi de 0,3% vs. 12,3% no grupo placebo, uma diferença líquida igual a -10,7% (IC95% -13,2 a -8,2; p < 0,001). Também foi observado que na semana 104 pacientes com TGF basal ≥ 60 ml/min/1,73 m² tratados com semaglutida 2,4mg apresentaram menor decaimento da TGF, em comparação com o grupo placebo (diferença = 0,57 ml/min/1,73 m²; IC95% 0,26 a 0,89; p < 0,001). Já para pacientes com TGF <60 ml/min/1,73 m² na linha de base, foi observado um aumento na TGF, o qual foi mais pronunciado no grupo

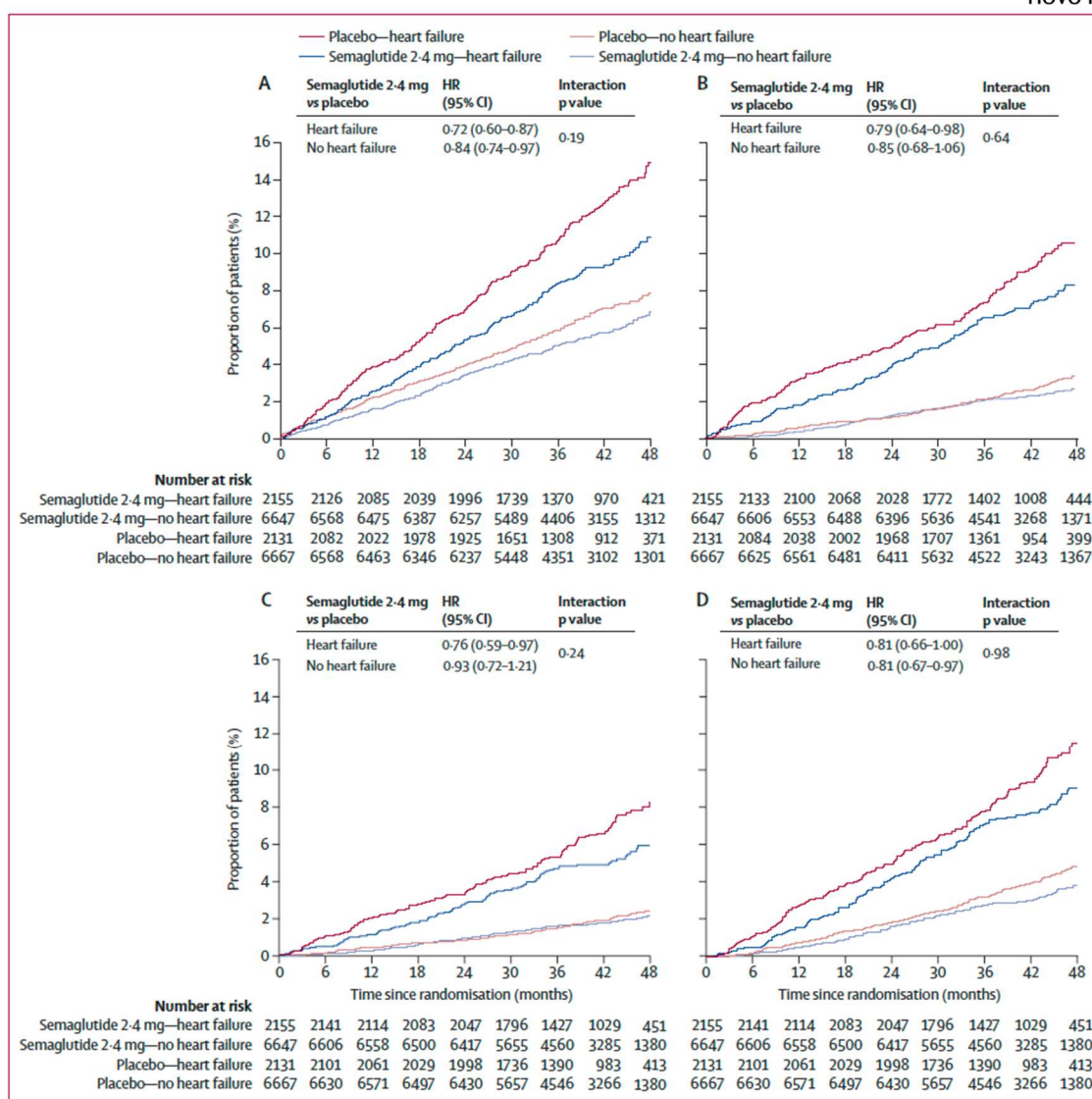
semaglutida 2,4mg em comparação ao placebo (5,28 ml/min/1,73 m² vs. 3,09 ml/min/1,73 m²; diferença = 2,19 ml/min/1,73 m²; IC95% 1,00 a 3,38; p < 0,001).

A redução de 22% no desfecho renal primário observada no grupo tratado com semaglutida 2,4mg bem como seus benefícios sobre a TGF, especialmente em pacientes com TGF <60 ml/min/1,73 m², sugerem que a semaglutida 2,4mg exerce efeitos renais benéficos para a prevenção da doença renal crônica, o que é de grande importância para o manejo clínico de pacientes com obesidade os quais apresentam alto risco de progressão do diabetes e suas complicações.

Deanfield *et al.* (2024) (118)

O estudo de Deanfield *et al.* (118) é uma análise post-hoc do estudo SELECT cujo objetivo foi avaliar os efeitos da semaglutida 2,4mg nos desfechos cardiovasculares de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e insuficiência cardíaca (IC). O estudo também avaliou se estes efeitos diferem de acordo com o subtipo de IC (fração de ejeção preservada vs reduzida).

Verificou-se que 4.286 (24,3%) dos 17.604 participantes do estudo SELECT apresentavam histórico de IC, sendo 53% classificados como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), 31,4% insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e em 15,5% dos pacientes a insuficiência cardíaca não foi classificada. De acordo com o estudo, pacientes com IC no *baseline* tratados com placebo apresentaram maior taxa de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), do desfecho composto de insuficiência cardíaca (morte cardiovascular ou hospitalização ou visita ao hospital devidos à IC), morte cardiovascular e morte por todas as causas, do que aqueles sem IC tratados com placebo (Figura 19). No entanto, a semaglutida 2,4mg melhorou todas as medidas de desfecho em pacientes com IC em comparação com aqueles sem IC (HR = 0,72 [IC95% 0,60 a 0,87] para MACE; 0,79 [IC95% 0,64 a 0,98] para o desfecho composto de IC; 0,76 [IC95% 0,59 a 0,97] para morte cardiovascular; e 0,81, [0,66 a 1,00] para morte por todas as causas). A semaglutida 2,4mg também reduziu o risco de MACE (HR = 0,84; IC95% 0,74 a 0,97) e a mortalidade por todas as causas (HR = 0,81; IC95% 0,67 a 0,97) em pacientes sem histórico de IC (Figura 19).



Curvas de incidência cumulativa de eventos cardiovasculares adversos maiores (A), composto de insuficiência cardíaca (B), morte cardiovascular (C) e morte por todas as causas (D) comparando semaglutida 2,4 mg e o placebo de acordo com a presença ou ausência de insuficiência cardíaca. Fonte: Reproduzido de Deanfield *et al.* (118).

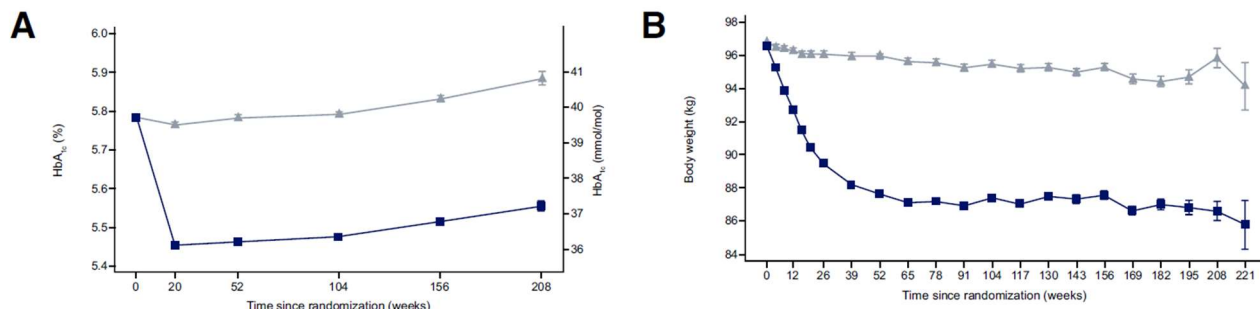
Figura 19. O efeito do semaglutida 2,4 mg versus placebo de acordo com a presença ou ausência de insuficiência cardíaca no *baseline*.

Entre os pacientes com IC no *baseline* tratados com placebo, aqueles com ICFe apresentaram maior risco de MACE, do desfecho composto de IC, morte cardiovascular e morte por todas as causas do que aqueles com ICFe. O tratamento com semaglutida 2,4mg resultou na redução do risco de MACE em ambos os grupos de pacientes, sejam aqueles com ICFe (HR = 0,65, IC95% 0,49 a 0,87 para MACE) ou ICFe (HR = 0,69, 0,51 a 0,9).

Os autores concluíram que pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica com sobrepeso ou obesidade poderiam se beneficiar da semaglutida 2,4 mg independentemente da presença de IC ou de seu subtipo.

Kahn *et al.* (2024) (119)

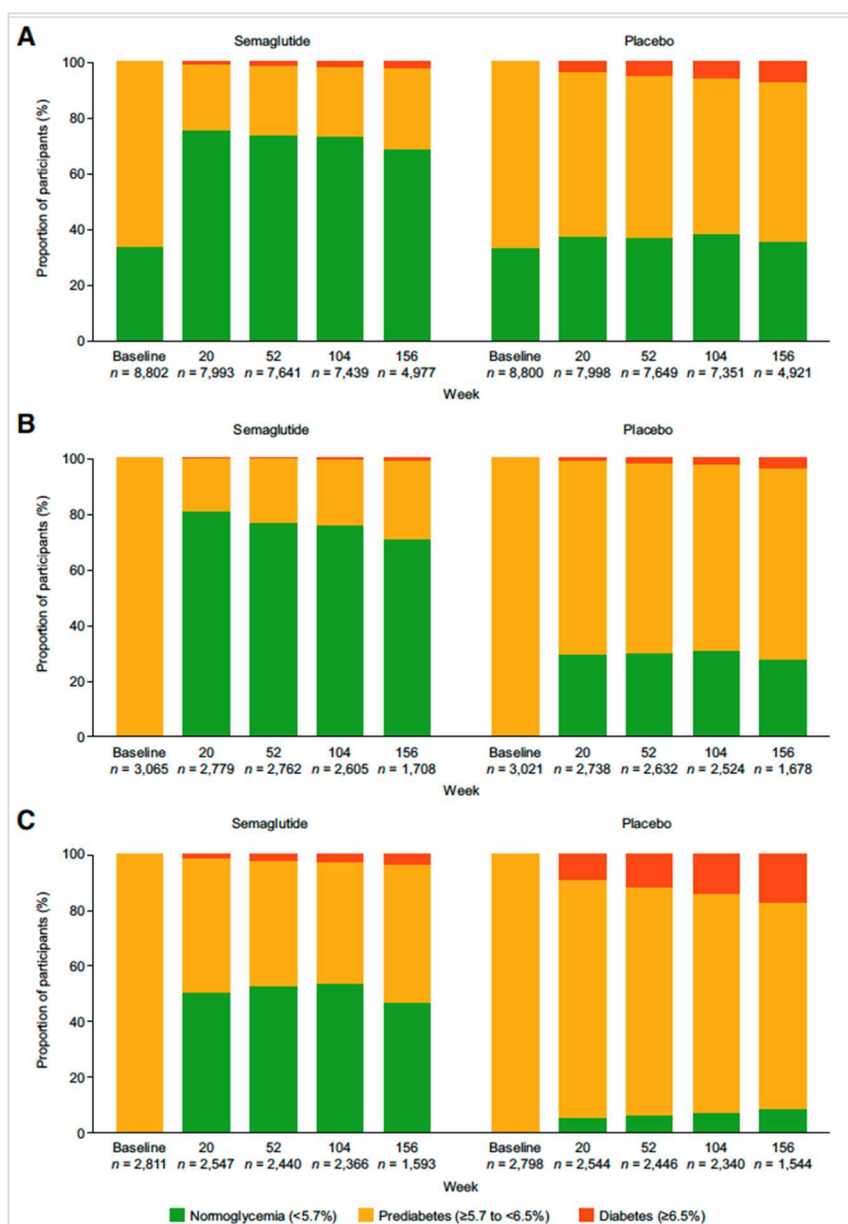
O estudo de Kahn *et al.* (2024) (119) é uma análise post-hoc do estudo SELECT cujo objetivo foi avaliar os efeitos da semaglutida 2,4mg sobre a progressão da glicemia em pacientes com doença cardiovascular estabelecida e sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes. A Figura 20 ilustra a mudança na glicemia média ao longo do tempo de seguimento de 208 semanas. O ponto mínimo da média de HbA1c foi alcançado em 20 semanas em ambos os grupos de tratamento, porém atingindo valores menores no grupo semaglutida 2,4mg em comparação ao placebo ($5,45 \pm 0,00\%$ vs. $5,77 \pm 0,00\%$; diferença média = -0,31 pontos percentuais; IC95% -0,32 a -0,30; $p < 0,0001$). A partir deste ponto, foi observada um leve aumento gradual da HbA1c ao longo do tempo em ambos os grupos de tratamento. Após 156 semanas, a média de HbA1c foi reduzida para $5,51 \pm 0,01\%$ no grupo semaglutida 2,4mg em comparação com $5,83 \pm 0,01\%$ com placebo, resultando em uma diferença média de -0,32 % (IC95% -0,33 a -0,30; $p < 0,0001$) (Figura 20).



(A) Hemoglobina glicada; (B) Índice de massa corporal. Fonte: Reproduzido de Kahn *et al.* (119).

Figura 20. Mudanças nos níveis de hemoglobina glicada e índice de massa corporal.

A Figura 21 mostra a distribuição percentual dos pacientes de acordo com a glicemia ao longo de 156 semanas (três anos). A proporção de pacientes normoglicêmicos foi maior no grupo semaglutida 2,4mg em todos os pontos no tempo (20 semanas, 76,1% vs. 38,0%; 52 semanas, 74,3% vs. 37,2%; 104 semanas, 73,9% vs. 38,4%; e 156 semanas, 69,5% vs. 35,8% [$p < 0,001$]). Os resultados sugerem que a semaglutida 2,4mg é eficaz na melhora do controle glicêmico ao longo do tempo, como evidenciado pelos maiores percentuais de participantes com níveis de HbA1c abaixo de 5,7% durante o período de estudo.



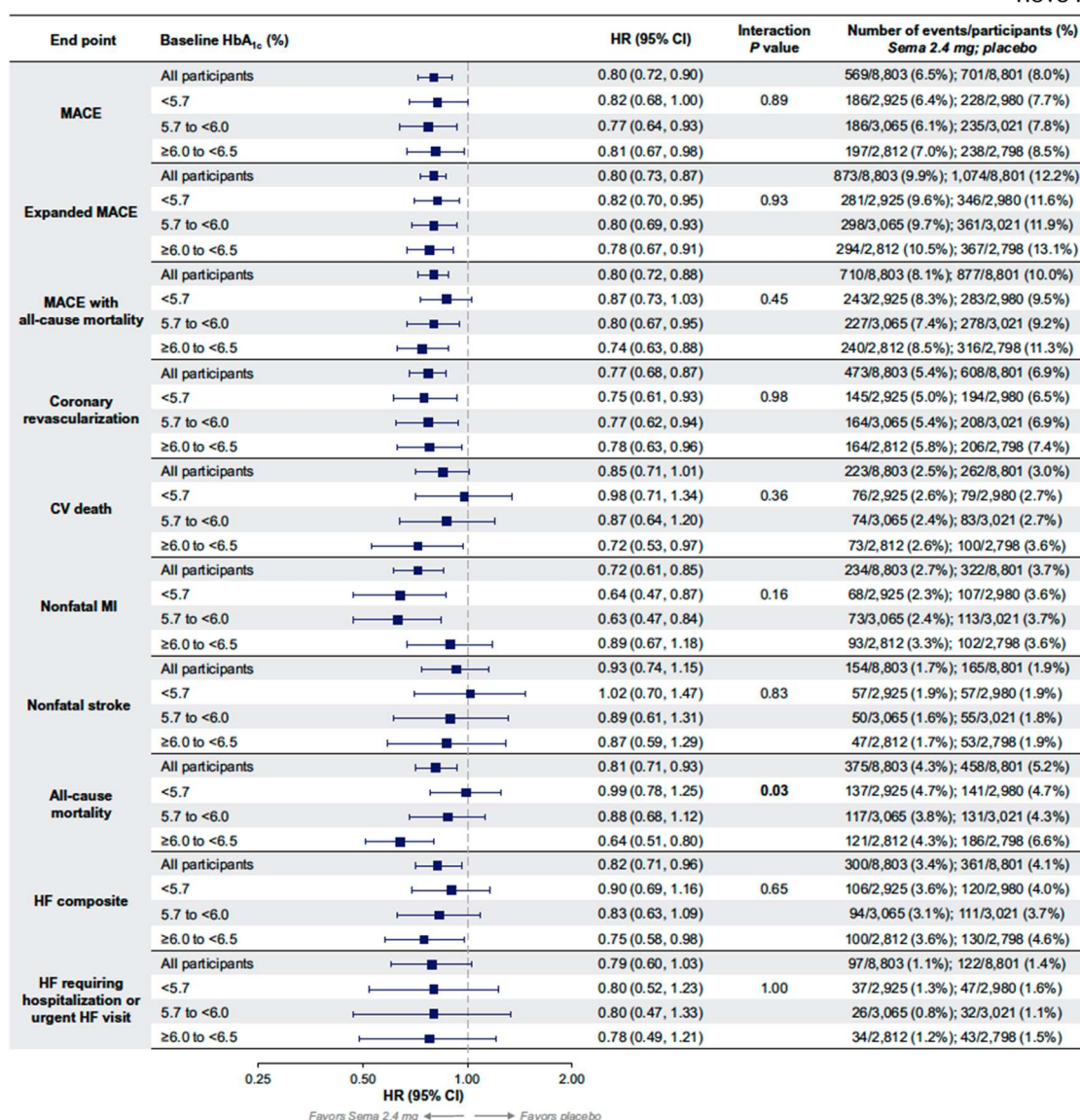
(A) Todos os participantes; (B) pacientes com HbA1c entre 5,7% e 6,0% no *baseline*; (C) pacientes com HbA1c entre 6,0% a <6,5% no *baseline*. Normoglicemia foi definida como HbA1c <5,7% e diabetes como HbA1c ≥6,5%. HbAc, hemoglobina glicada. Fonte: Kahn *et al.* (119).

Figura 21. Distribuição percentual dos pacientes de acordo com os níveis de hemoglobina glicada e tempo de seguimento.

Lingvay et al. (2024) (120)

O estudo de Lingvay et al. (120) é um estudo *post-hoc* do ensaio SELECT teve como objetivo avaliar se a redução do risco cardiovascular observada em pacientes tratados com semaglutida 2,4mg varia de acordo com a hemoglobina glicada (HbA1c) no baseline ou com a mudança de HbA1c na semana 20 em relação ao *baseline*.

O tratamento com semaglutida 2,4mg foi associado a uma redução da probabilidade de eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) em diferentes subgrupos definidos de acordo com a HbA1c basal, com valores de *hazard ratio* indicando benefícios consistentes: 0,82 (IC95% 0,68 a 1,00) para o subgrupo com menor HbA1c, 0,77 (0,64 a 0,93) para o intermediário e 0,81 (0,67 a 0,98) para o subgrupo com nível de HbA1c mais alto. Uma análise de regressão de Cox que incorporou a HbA1c basal como variável contínua indicou que, para cada aumento de 1 unidade na HbA1c, o *hazard ratio* variou minimamente (1,1; IC95% 0,96 a 1,31, $p = 0,16$), sugerindo não haver uma alteração significativa nos efeitos do tratamento em função da HbA1c basal. Além disso, a semaglutida 2,4mg reduziu a probabilidade de outros desfechos cardiovasculares, incluindo a mortalidade por todas as causas. A redução da mortalidade por todas as causas foi particularmente pronunciada em participantes com a HbA1c basal mais alta (6,0% a <6,5%), com *hazard ratio* igual a 0,64 (IC95% 0,51 a 0,80) comparativamente ao placebo. Os resultados são apresentados na Figura 22). Não foram encontradas interações significativas entre o efeito da semaglutida 2,4mg vs. placebo na redução de eventos cardiovasculares e a variação da HbA1c na semana 20 em relação ao *baseline*.



Fonte: Reproduzido de Longvay *et al.* (120).

Figura 22. Tempo para ocorrência do primeiro evento cardiovascular de acordo com o nível basal de hemoglobina glicada.

4.4 Análise da certeza da evidência

Para avaliação do risco de viés dos estudos selecionados, foi utilizada a ferramenta RoB2 da Cochrane (121). A avaliação da certeza do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (122). Foram avaliados os desfechos primários e principais desfechos secundários do ensaio clínico incluído (SELECT) (115). O estudo SELECT foi considerado como de baixo risco de viés para os desfechos avaliados (Figura 23). A certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE (Quadro 4) foi considerada alta para os desfechos avaliados.

Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Desfecho composto cardiovascular	+	+	+	+	+	+	+
Reducao percentual media do peso	+	+	+	+	+	+	!
Evendos adversos graves	+	+	+	+	+	+	-
EQ-5D-5L	+	+	+	+	+	+	
EQ-5D VAS	+	+	+	+	+	+	
							D1 Randomização
							D2 Desvios das intervenções pretendidas
							D3 Dados faltantes
							D4 Mensuração do desfecho
							D5 Seleção de resultados reportados

Figura 23. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Semaglutida 2,4 mg	placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Semaglutida 2,4 mg: 2,52 SE 0,16 Placebo: 0,92 SE 0,16 Diferença estimada: 1,60 (IC95% 1,16 a 2,04).				⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confiança; RR: Risco Relativo EQ-5D-5L: questionário EuroQol 5 dimensões e 5 níveis para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde EQ-5D VAS: escala analógica visual para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. SE: erro padrão.

4.5 Interpretação das evidências de eficácia e segurança

O ensaio clínico SELECT (115) é um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da semaglutida 2,4mg na redução de risco de eventos cardiovasculares em pacientes com sobrepeso e obesidade com doença cardiovascular estabelecida e sem diabetes. O estudo foi considerado como de baixo risco de viés e certeza da evidência alta para os desfechos cardiovasculares e de segurança. Foi observada uma redução significativa da ordem de 20% no risco do desfecho primário composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal. A semaglutida 2,4mg foi associada a diminuições no peso corporal e na circunferência abdominal, resultados que estão de acordo com os efeitos metabólicos conhecidos dessa classe de medicamentos. Além disso, o uso do medicamento foi associado a alterações em outros biomarcadores de risco cardiovascular, incluindo pressão arterial, nefropatia, e níveis de lipídios e proteína C-reativa. Os efeitos da semaglutida 2,4mg ocorreram rapidamente logo após o início do tratamento e apresentaram tendências similares entre todos os desfechos cardiovasculares e entre os subgrupos de pacientes pré-especificados. Análises post-hoc (116–119) pré-especificadas do estudo SELECT confirmaram que os efeitos da semaglutida 2,4mg são consistentes entre diferentes subgrupos de pacientes e que o tratamento com o medicamento traz benefícios significativos no controle da disglucemia assim como em desfechos renais.

A incidência de eventos adversos graves foi menor entre os pacientes que receberam semaglutida 2,4mg em comparação àqueles que receberam placebo. Um maior percentual de pacientes interrompeu o tratamento com semaglutida 2,4mg devido a eventos adversos, diferença relacionada à maior incidência de sintomas gastrointestinais. Náuseas, vômitos e diarreia não são incomuns durante o tratamento com agonistas do receptor GLP-1, especialmente no início e durante o escalonamento da dose. No entanto, eventos adversos graves relacionados a doenças gastrointestinais, insuficiência renal aguda, pancreatite, cânceres ou transtornos psiquiátricos não foram mais frequentes com semaglutida 2,4mg em comparação ao placebo.

Os mecanismos de redução do risco cardiovascular obtidos com a semaglutida 2,4mg incluem benefícios fisiológicos resultantes da diminuição do excesso de gordura corporal anormal, mas também estão relacionados as ações da molécula semaglutida que não estão relacionadas apenas à perda de peso. A perda de peso em pacientes com IMC elevado não só melhora os níveis de glicose e os fatores de risco cardiovascular intermediários tradicionais, mas também reduz depósitos de tecido adiposo ectópico que podem contribuir para a aterosclerose e disfunção miocárdica. O tecido adiposo perivascular e epicárdico impõe efeitos adversos diretos no endotélio vascular e no miocárdio. Além disso, a redução do excesso de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da

Novo Nordisk Brasil.

gordura corporal anormal melhora o ambiente sistêmico pró-inflamatório e pró-trombótico associado à obesidade.

Estas evidências corroboram que a semaglutida 2,4mg é eficaz na redução do risco de eventos cardiovasculares maiores, na redução do peso e na melhora dos desfechos renais em pacientes com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, com um perfil de segurança gerenciável no contexto clínico.

5 Análise econômica

5.1 Análise de custo-utilidade

Com o objetivo de avaliar a custo-utilidade do uso da semaglutida 2,4 mg para o tratamento da obesidade em pacientes adultos com doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes, com vistas à redução do risco de eventos adversos cardiovasculares sob a perspectiva do SUS, foi elaborado um modelo de custo-utilidade de acordo com as recomendações da Diretriz de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (123).

5.1.1 Perspectiva

Seguindo as recomendações das Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (123) foi adotada a perspectiva do SUS como pagador de forma que apenas custos médicos diretos foram considerados.

5.1.2 População

A população elegível considerada nesse modelo econômico são pacientes com obesidade com histórico de doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica sintomática), sem diabetes e com idade a partir de 45 anos. Esta idade reflete os critérios de elegibilidade do estudo SELECT (115) que incluiu apenas pacientes com 45 anos ou mais. Além disso, está em linha com os dados da Estatística Cardiovascular Brasil de 2023 (124), que mostram que a prevalência das doenças cardiovasculares no Brasil apresenta tendência de aumento significativo a partir desta idade.

5.1.3 Intervenções e comparadores

As intervenções comparadas foram semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de mudança de estilo de vida recomendadas pelo PCDT de sobrepeso e obesidade do Ministério da Saúde (76) *versus*

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk

Brasil.

medidas de mudança de estilo de vida apenas. Como discutido anteriormente na seção 4, a cirurgia bariátrica não foi considerada um comparador adequado e por isso não foi incluída nesta análise econômica.

5.1.4 Horizonte temporal

Considerando-se a idade inicial da coorte de pacientes no modelo de 45 anos e a expectativa de vida da população brasileira, um horizonte temporal de 40 anos foi considerado suficiente para captar os custos e benefícios advindos do uso da tecnologia.

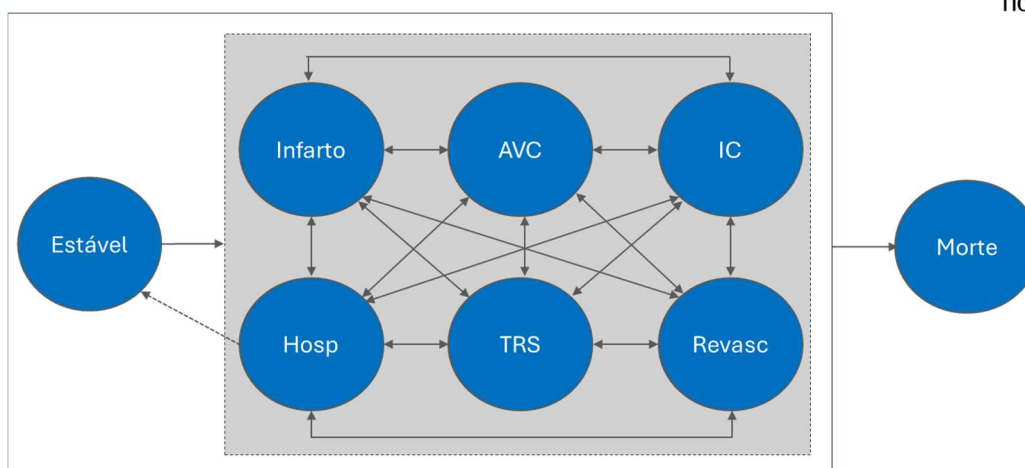
5.1.5 Taxa de desconto

Seguindo as recomendações das Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (123), foi adotada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

5.1.6 Estrutura do modelo

Para a presente análise econômica, foi elaborado um modelo de Markov. A estrutura do modelo proposto visa representar os efeitos da semaglutida 2,4 mg na redução do risco de eventos adversos cardiovasculares e renais e na mortalidade que ocorre concomitantemente à perda de peso contínua observada durante o tratamento. O modelo é constituído por oito estados de saúde, a saber, “infarto do miocárdio”, “AVC”, “insuficiência cardíaca”, “hospitalização”, “revascularização”, “terapia renal substitutiva” e “morte”, conforme apresentado na Figura 24. A cada ciclo, que têm duração de um ano, os pacientes podem permanecer no estado de saúde onde estão ou transitar para um dos demais estados de saúde, sendo também possível retornar ao estado de saúde inicial a cada ciclo, com as seguintes restrições: só é possível retornar ao estado “estável” a partir do estado “hospitalização”, os pacientes não podem permanecer no estado “hospitalização” por mais de um ciclo e os pacientes podem morrer a partir de qualquer um dos estados de saúde, sendo a morte um estado absoritivo.

CONFIDENCIAL



A cada ciclo, os pacientes podem permanecer no mesmo estado de saúde (não representado na figura) ou transitar para um dos demais estados de saúde, exceto, apenas pacientes no estado “hospitalização” podem transitar para o estado “estável”. AVC, acidente vascular cerebral; Hosp, hospitalização; IC, insuficiência cardíaca; Infarto, infarto do miocárdio; Revasc, cirurgia de revascularização miocárdica; TRS, terapia renal substitutiva.

Figura 24. Estrutura do modelo de Markov empregado na análise de custo-utilidade.

5.1.7 Probabilidades de transição

As probabilidades anuais de transição entre os estados foram calculadas a partir dos dados obtidos do estudo SELECT (115) e estão dispostas no Quadro 5. A cada ciclo, a probabilidade de morte calculada foi comparada com a mortalidade específica por idade de acordo com o IBGE, sendo usado o maior valor entre elas.

Quadro 5. Matriz de transição do modelo de Markov durante o tratamento com semaglutida 2,4 mg.

Estados	Estável	Infarto	AVC	IC	Revasc	TRS	Hosp	Morte**
Estável	*	0,80%	0,53%	1,02%	1,61%	0,53%	0,70%	1,28%
Infarto	0,00%	*	0,53%	1,02%	1,61%	0,53%	0,70%	1,28%
AVC	0,00%	0,80%	*	1,02%	1,61%	0,53%	0,70%	1,28%
IC	0,00%	0,80%	0,53%	*	1,61%	0,53%	0,70%	1,28%
Revasc	0,00%	0,80%	0,53%	1,02%	*	0,53%	0,70%	1,28%
TRS	0,00%	0,80%	0,53%	1,02%	1,61%	*	0,70%	1,28%
Hosp	*	0,80%	0,53%	1,02%	1,61%	0,53%	0,00%	1,28%
Morte	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

(*) Calculada a cada ciclo por diferença de acordo com o valor de mortalidade empregado. (**) A cada ciclo, é comparada com a mortalidade específica por idade do IBGE, sendo empregado o menor valor entre as duas. AVC, acidente vascular cerebral; Hosp, hospitalização; IC, insuficiência cardíaca; Infarto, infarto do miocárdio; Revasc, cirurgia de revascularização miocárdica; TRS, terapia renal substitutiva.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk Brasil.

Quadro 6. Matriz de transição do modelo de Markov do tratamento padrão sem semaglutida 2,4 mg.

Estados	Estável	Infarto	AVC	IC	Revasc	TRS	Hosp	Morte**
Estável	*	1,10%	0,56%	1,23%	2,06%	0,68%	0,84%	1,56%
Infarto	0,00%	*	0,56%	1,23%	2,06%	0,68%	0,84%	1,56%
AVC	0,00%	1,10%	*	1,23%	2,06%	0,68%	0,84%	1,56%
IC	0,00%	1,10%	0,56%	*	2,06%	0,68%	0,84%	1,56%
Revasc	0,00%	1,10%	0,56%	1,23%	*	0,68%	0,84%	1,56%
TRS	0,00%	1,10%	0,56%	1,23%	2,06%	*	0,84%	1,56%
Hosp	*	1,10%	0,56%	1,23%	2,06%	0,68%	0,00%	1,56%
Morte	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

(*) Calculada a cada ciclo por diferença de acordo com o valor de mortalidade empregado. (**) A cada ciclo, é comparada com a mortalidade específica por idade do IBGE, sendo empregado o menor valor entre as duas. AVC, acidente vascular cerebral; Hosp, hospitalização; IC, insuficiência cardíaca; Infarto, infarto do miocárdio; Revasc, cirurgia de revascularização miocárdica; TRS, terapia renal substitutiva.

Em linha com a recomendação da agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido (113) sobre o uso da semaglutida 2,4 mg para o manejo do sobrepeso e obesidade, a duração máxima do tratamento com semaglutida 2,4 mg foi limitada a dois anos. Após este período, os pacientes mantêm apenas as medidas usuais de controle de peso como alimentação balanceada e atividade física. Ainda em linha com a avaliação da agência NICE (113), assumiu-se o pressuposto que os efeitos da semaglutida 2,4 mg perdurariam por três anos após o fim do tratamento. Desta forma, para o braço semaglutida 2,4 mg, nos anos de 1 a 5 foi considerada a matriz de transição do tratamento com semaglutida 2,4 mg (Quadro 5) e, a partir do ano 6, considerou-se a matriz de transição do tratamento padrão (Quadro 6).

5.1.8 Custos

Custos da semaglutida 2,4 mg

A semaglutida 2,4 mg é administrada semanalmente por injeção subcutânea. De acordo com o estudo SELECT (115), a dose inicial é de 0,25 mg uma vez por semana nas quatro primeiras semanas, sendo então aumentada a cada quatro semanas para 0,5 mg, 1,0 mg, 1,7 mg e 2,4 mg, de forma que a dose de manutenção de 2,4 mg seja alcançada e mantida a partir de 16 semanas até a descontinuação do tratamento.

A semaglutida 2,4 mg está disponível em cinco apresentações, de forma a atender as diferentes doses necessárias para o tratamento. O preço proposto para a tecnologia corresponde ao Preço de Fábrica (ICMS 18%) com desconto de 25% ou ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) com desconto

CONFIDENCIAL

de 4,5%. Os preços com desconto propostos, bem como o custo mensal de tratamento, são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Custo mensal do tratamento com semaglutida 2,4 mg.

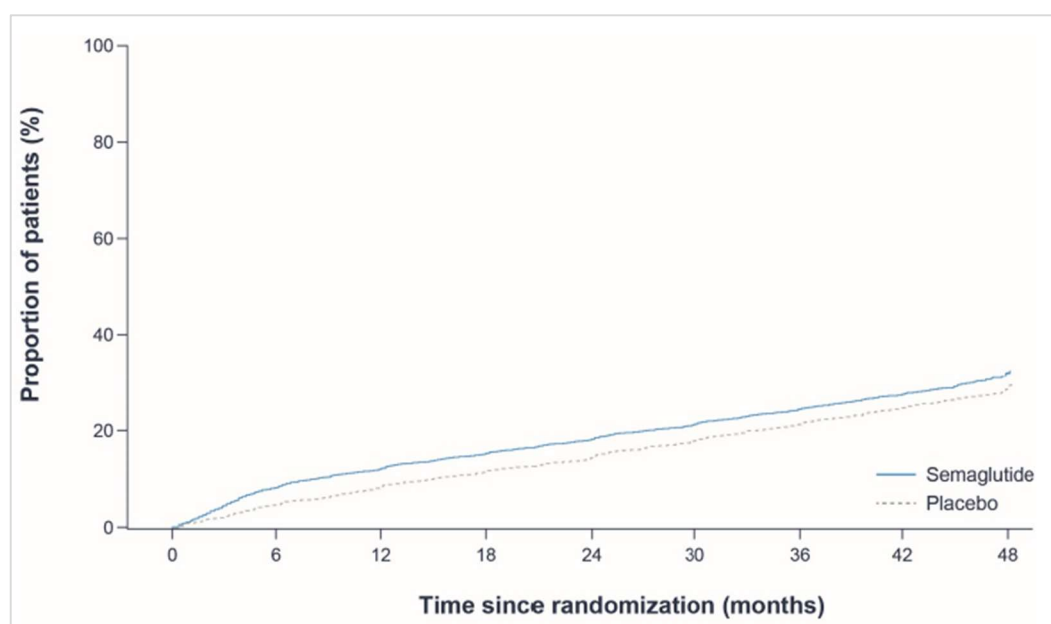
Mês	Dose semanal	Apresentação*	Quantidade necessária	Preço unitário proposto	Custo mensal**
Mês 1	0,24 mg	1,0 mg/1,5 ml	01 unidade	R\$ 727,25	R\$ 727,25
Mês 2	0,50 mg	2,0 mg/1,5 ml	01 unidade	R\$ 727,25	R\$ 727,25
Mês 3	1,0 mg	4,0 mg/3 ml	01 unidade	R\$ 727,25	R\$ 727,25
Mês 4	1,7 mg	6,8 mg/3 ml	01 unidade	R\$ 1.090,10	R\$ 1.090,10
A partir do mês 5	2,4 mg	9,6 mg/3 ml	01 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09

(*)Sistema de aplicação preenchido, acompanha as agulhas necessárias.

(**)Considerando quatro semanas por mês.

Como mencionado anteriormente, considerou-se que o tratamento com semaglutida 2,4 mg tem duração máxima de dois anos. Porém, como mostrado no estudo SELECT (115), um percentual relevante de pacientes interrompe o tratamento precocemente. Assim, o custo anual de tratamento foi estimado como a média do custo mensal do tratamento ponderada pelo percentual de pacientes em tratamento do primeiro até o 24º mês. Estes percentuais foram calculados a partir da digitalização e extração de dados da curva apresentada na Figura 25 que representa a proporção acumulada de pacientes que interromperam o tratamento durante o estudo SELECT (115). Com a descontinuação, o custo médio anual do tratamento com semaglutida 2,4 mg foi estimado em R\$ 13.521,23 e R\$ 13.783,61 no primeiro e segundo ano, respectivamente.

Ainda no que tange a preço, vale ressaltar que a empresa já solicitou o crédito presumido de PIS/COFINS, o que implica uma redução direta de 12% no custo de aquisição do medicamento. Até o momento aguardando a atualização da lista positiva.



CONFIDENCIAL

Fonte: Fonte: Reproduzido de Lincoff *et al.* (115).

Figura 25. Proporção acumulada de pacientes que interromperam o tratamento durante o estudo SELECT.

Custos do tratamento padrão

Dado que, em ambos os braços comparados no modelo, com e sem semaglutida 2,4 mg, os pacientes mantêm as estratégias não farmacológicas de controle de peso de forma equivalente, estes custos não foram considerados no modelo.

Custos do acompanhamento clínico de pacientes estáveis

O custo do acompanhamento clínico dos pacientes no estado “estável” considerou duas consultas médicas ao ano no valor de R\$ 10,00 cada segundo o SIGTAP, corrigidos pelo fator de correção igual a 2,8 (125), totalizando R\$ 56,00 ao ano.

Custos do manejo dos desfechos cardiovasculares, renais e hospitalização

Os custos do infarto incluíram o custo do evento e o custo de seguimento dos pacientes após o evento. O custo do evento foi estimado com base no valor médio das AIHs de 2023 relacionadas ao CID-10 Infarto agudo do miocárdio que foi de R\$ 4.867,52. Por não ser identificada uma fonte sobre os custos de seguimento ambulatorial após o infarto, assumiu-se que estes seriam iguais aos custos de seguimento de pacientes com insuficiência cardíaca.

O custo de seguimento de pacientes com insuficiência cardíaca, por sua vez, foi obtido a partir de um estudo brasileiro que avaliou os custos da assistência ao paciente com insuficiência cardíaca no SUS (126) atualizados para valor presente de acordo com o índice IPCA/IBGE. Estes custos totalizaram R\$ 2.448,57 ao ano. A partir deste mesmo estudo foi obtido o custo de hospitalização por angina ou insuficiência cardíaca que totalizou R\$ 17.792,49 por evento após atualização para valor presente.

Os custos relacionados ao acidente vascular cerebral (AVC) foram obtidos a partir do Relatório de Recomendação da Conitec nº 677 de 2021, sobre o procedimento de Trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo (127). Após a atualização dos custos para valor presente de acordo com o índice IPCA/IBGE, o custo do evento AVC foi estimado em R\$ 57.910,20 e o seguimento anual dos pacientes totalizou R\$ 2.486,82 ao ano.

Já os custos da revascularização miocárdica foram baseados no procedimento SIGTAP 0406010935 (125) que após correção pelo fator de 2,8 totalizou R\$ 41.185,34.

Finalmente, os custos da terapia renal substitutiva foram obtidos a partir de um estudo brasileiro que avaliou os custos da assistência ao paciente com doença renal no SUS (128) que após atualização para valor presente de acordo com o índice IPCA/IBGE totalizaram R\$ 72.921,59 no primeiro ano e R\$ 71.277,74 no segundo ano.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk

Brasil.

5.1.9 Utilidades

A fim de identificar fontes sobre os valores de utilidade para o modelo econômico, foi realizada uma revisão rápida da literatura. Foi selecionada uma revisão sistemática (129) publicada em 2024 que teve por objetivo revisar valores de utilidade associados a doenças cardiovasculares. A partir dos valores encontrados, os autores estimaram fatores multiplicadores que, quando aplicados à utilidade basal da população, resultam nos valores de utilidade associados às doenças cardiovasculares (infarto, AVC e IC). Os valores de utilidade obtidos a partir da aplicação destes multiplicadores sobre a utilidade da população brasileira com idade entre 60 e 64 anos (130) são apresentados na Tabela 6. Esta faixa etária foi escolhida por corresponder à idade média dos pacientes no estudo SELECT (115).

Para o evento de hospitalização foi empregada uma desutilidade igual a $-0,3115 \pm 0,074$ no ano em que o paciente é internado, a exemplo da avaliação econômica do medicamento empagliflozina para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida apresentada no Relatório de recomendação da Conitec nº 778 de 2022 (131).

O valor de utilidade associado à terapia renal substitutiva foi obtido a partir de um estudo brasileiro que avaliou a qualidade de vida dos pacientes utilizando o instrumento EQ5D-3L (132).

Tabela 6. Valores de utilidade empregados no modelo econômico

Estado de saúde	Valor de utilidade	Fonte
Acidente vascular cerebral ¹	0,616	(129,130)
Insuficiência cardíaca ²	0,556	(129,130)
Infarto ³	0,578	(129,130)
Revascularização miocárdica ⁴	0,578	
Hospitalização ⁵	-0,3115	(131)
Terapia renal substitutiva	0,730	(132)

¹Utilidade média da população brasileira com idade entre 60 e 64 anos (0,761) multiplicada pelo fator de 0,81, 0,73² ou 0,76³.

⁴Pressuposto, igual ao estado “infarto”.

⁵Valor de desutilidade anual.

O cálculo do valor de utilidade para pacientes com duas ou mais condições de saúde simultâneas (*joint health conditions*) (133) foi feito com base nas Diretrizes metodológicas para qualidade de vida em análises econômicas do Ministério da Saúde (134), utilizando-se o método dos mínimos. Neste método, assume-se que o decréscimo de qualidade de vida associado a uma comorbidade é igual ao decréscimo máximo atribuível às condições de saúde individualmente, ou seja, será o menor valor entre o valor de utilidade dos indivíduos que não apresentam nenhuma das condições e os valores de utilidade das condições concorrentes (134).

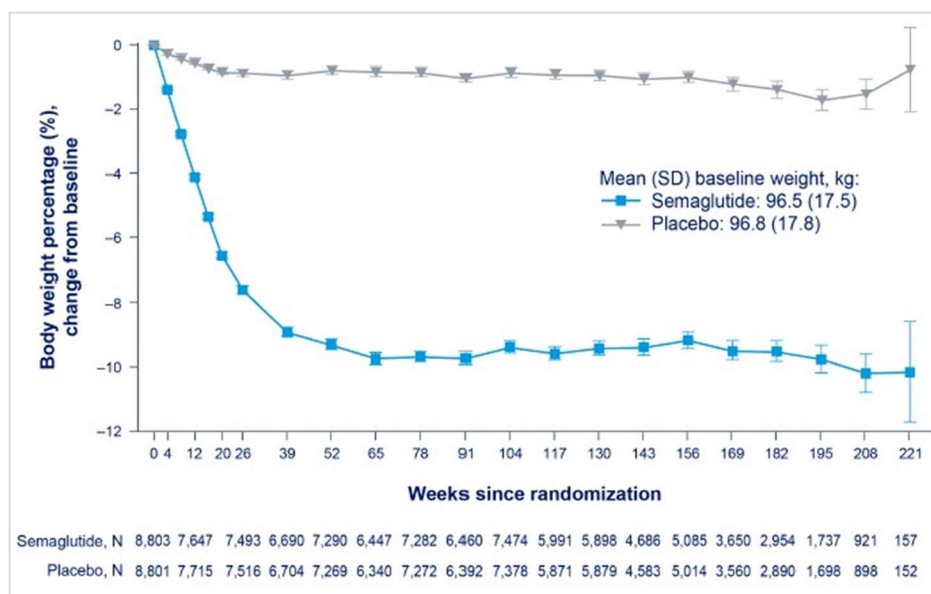
Por fim, a perda de peso também está relacionada com ganhos em qualidade de vida. Assim, considerou-se no modelo que, no primeiro ano, haveria uma redução média de peso entre 5 e 10% e, a partir

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk

Brasil.

do segundo ano, uma redução média superior a 10% conforme observado no estudo SELECT (Figura 26). Essas perdas de peso foram então associadas a um ganho de utilidade igual a 0,1264 e 0,1266, no primeiro e segundo ano, respectivamente. Este ganho de utilidade baseou-se em um estudo que estimou a associação entre mudanças do IMC e variações na qualidade de vida relacionada à saúde de acordo com o instrumento EQ-5D-3L (38).



Fonte: Reproduzido a partir do material suplementar de Lincoff *et al.* (115).

Figura 26. Perda de peso dos pacientes no estudo SELECT.

5.1.10 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística que incluíram os parâmetros apresentados na Tabela 7. A distribuição de probabilidades Beta foi utilizada para os parâmetros de probabilidade e utilidade e a Gamma para os parâmetros de custo.

Tabela 7. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade.

Parâmetro	Estimativa	Limite inferior	Limite superior
Probabilidade de morte por todas as causas - placebo	1,56%	1,30%	1,82%
Probabilidade de morte por todas as causas - semaglutida 2,4 mg	1,28%	1,04%	1,51%
Probabilidade de infarto - placebo	1,10%	0,88%	1,31%
Probabilidade de infarto - semaglutida 2,4 mg	0,80%	0,61%	0,98%
Probabilidade de AVC - placebo	0,56%	0,41%	0,72%
Probabilidade de AVC - semaglutida 2,4 mg	0,53%	0,37%	0,68%
Probabilidade de insuficiência cardíaca - placebo	1,23%	1,00%	1,46%
Probabilidade de insuficiência cardíaca - semaglutida 2,4 mg	1,02%	0,81%	1,23%
Probabilidade de revascularização - placebo	2,06%	1,76%	2,36%
Probabilidade de revascularização - semaglutida 2,4 mg	1,61%	1,34%	1,87%

CONFIDENCIAL

Probabilidade de TRS - placebo	0,68%	0,50%	0,85%
Probabilidade de TRS - semaglutida 2,4 mg	0,53%	0,38%	0,68%
Probabilidade de hospitalização - placebo	0,84%	0,65%	1,03%
Probabilidade de hospitalização - semaglutida 2,4 mg	0,70%	0,53%	0,88%
Custo estável	R\$ 56,00	R\$ 50,40	R\$ 61,60
Custo semaglutida 2,4 mg no primeiro ano	R\$ 13.521,23	R\$ 12.169,11	R\$ 14.873,36
Custo semaglutida 2,4 mg no segundo ano	R\$ 13.783,61	R\$ 12.405,25	R\$ 15.161,97
Custo do infarto	R\$ 4.867,52	R\$ 4.380,77	R\$ 5.354,27
Custo do AVC	R\$ 57.910,20	R\$ 52.119,18	R\$ 63.701,22
Custo da revascularização	R\$ 41.185,34	R\$ 37.066,81	R\$ 45.303,87
Custo da diálise	R\$ 72.921,59	R\$ 65.629,43	R\$ 80.213,75
Custo da hospitalização por IC ou angina	R\$ 17.792,49	R\$ 16.013,24	R\$ 19.571,74
Custo do seguimento do infarto	R\$ 2.448,57	R\$ 2.203,71	R\$ 2.693,43
Custo do seguimento do AVC	R\$ 2.486,82	R\$ 2.238,14	R\$ 2.735,50
Custo do seguimento da IC	R\$ 2.448,57	R\$ 2.203,71	R\$ 2.693,43
Custo do seguimento da diálise	R\$ 71.277,74	R\$ 64.149,97	R\$ 78.405,51
Utilidade basal	0,761	0,59	1,00
Utilidade adicional primeiro ano com perda de peso	0,012	0,0099	0,0149
Utilidade adicional após primeiro ano com perda de peso	0,127	0,1013	0,1519
Utilidade infarto	0,578	0,57	0,59
Utilidade AVC	0,616	0,60	0,63
Utilidade revascularização	0,578	0,57	0,59
Utilidade insuficiência cardíaca	0,556	0,53	0,58
Utilidade diálise	0,730	0,72	0,74
Utilidade hospitalização	0,45	0,38	0,52

5.1.11 Resultados do modelo econômico

O uso combinado da semaglutida 2,4 mg e terapia padrão reduziu a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares maiores e hospitalização em pacientes com obesidade com doenças cardiovasculares. O custo incremental por paciente foi de R\$ 18.068,62 e a efetividade incremental igual a 0,532 QALY, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental igual a R\$ 33.993,94 (Tabela 8). Esse resultado demonstra que a associação da semaglutida 2,4 mg à terapia padrão é custo-efetiva, considerando-se um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00 (135).

Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade da incorporação da semaglutida 2,4 mg para tratamento da obesidade.

Comparadores	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI
Semaglutida 2,4 mg + Terapia padrão	R\$ 98.668,38	9,90			

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk Brasil.

Terapia padrão	R\$ 80.599,76	9,37	0,532	R\$ 18.068,62	R\$ 33.993,94
----------------	---------------	------	-------	---------------	---------------

QALY, ano de vida ajustado pela qualidade.; RCEI, razão custo-efetividade incremental.

A análise de sensibilidade determinística univariada demonstrou que os parâmetros com maior impacto no modelo foram custo de seguimento da diálise, probabilidade de morte por todas as causas, de insuficiência cardíaca e de hospitalização por IC/angina no braço placebo (Figura 27).

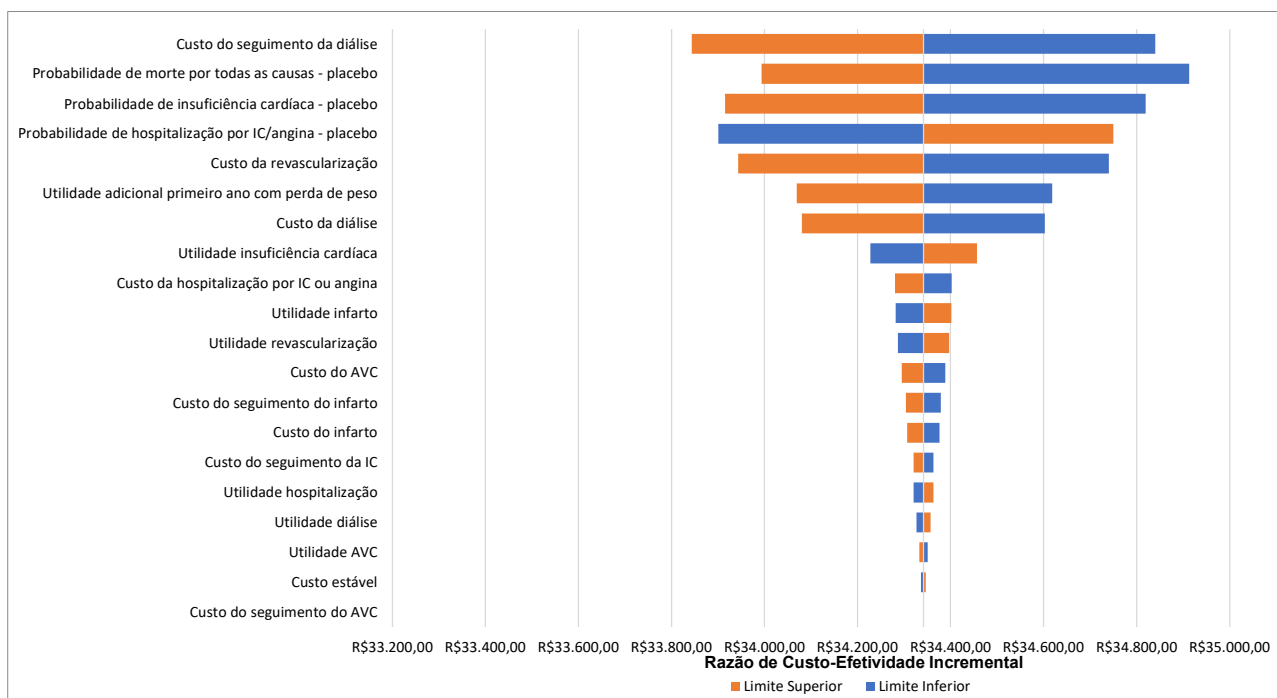


Figura 27. Gráfico de Tornado da análise de sensibilidade determinística.

Na análise de sensibilidade probabilística, 59,6% das simulações permaneceram abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido pelo Ministério da Saúde (R\$ 40.000,00) (Figura 28). Se um limiar de R\$ 120.000,00, for considerado, já que o tratamento com semaglutida 2,4 mg reduz o risco de eventos graves como insuficiência renal, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte, o medicamento seria custo-efetivo em 100% das simulações (Figura 28). As curvas de aceitabilidade são apresentadas na Figura 29.

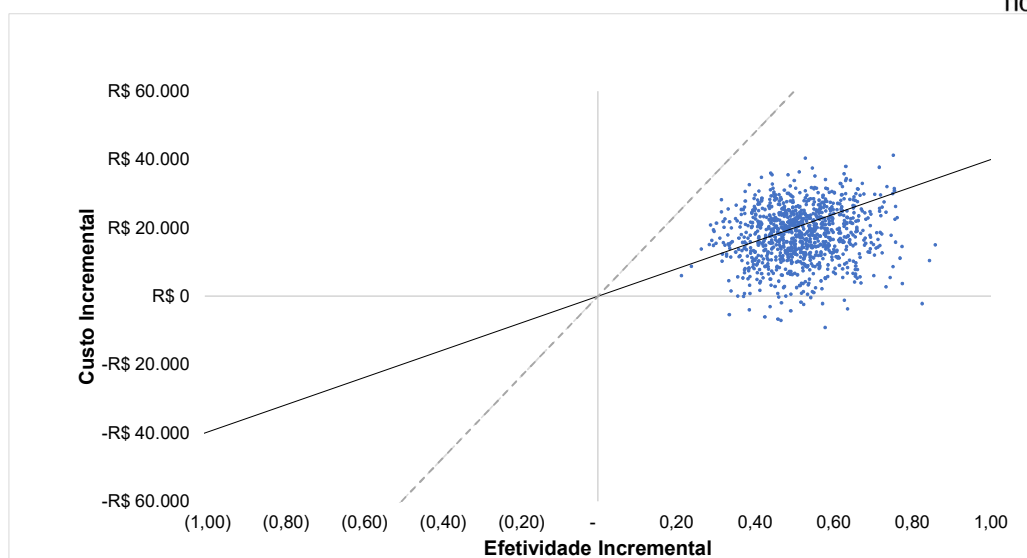


Figura 28. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.

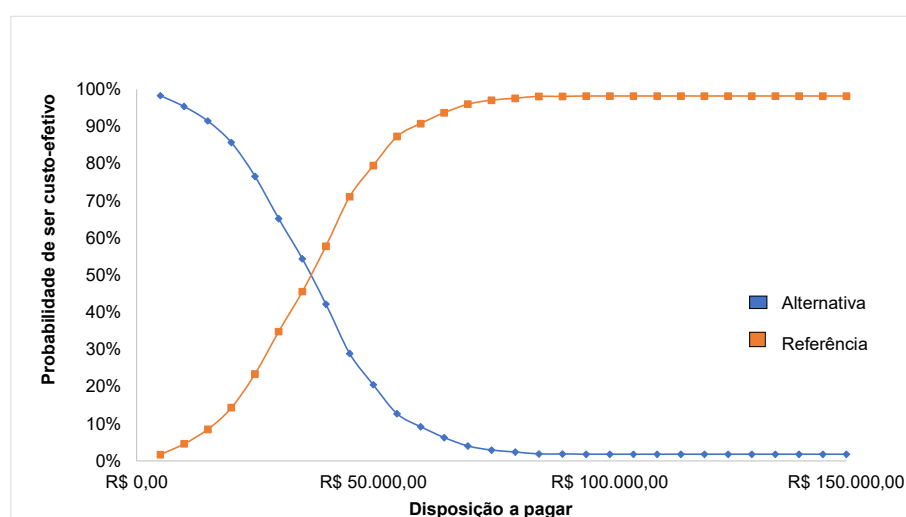


Figura 29. Curva de aceitabilidade

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk Brasil.

5.2 Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação da semaglutida 2,4 mg para o tratamento da obesidade e redução do risco de doença cardiovascular estabelecida em pacientes não diabéticos. Como cenário referência, foi considerado o cuidado padrão, ou seja, medidas não farmacológicas de manejo da obesidade, como alimentação balanceada e atividade física. A elaboração da análise seguiu as recomendações das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil do Ministério da Saúde (136) e, desta forma, adotou-se a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos. Trata-se de uma análise dinâmica realizada a partir do modelo de Markov empregado na análise de custo-utilidade.

5.2.1 População elegível

A população elegível ao tratamento com semaglutida 2,4 mg considerada na análise de impacto orçamentário são pacientes com obesidade graus II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) com histórico de doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios ou doença arterial periférica sintomática), sem diabetes e com idade a partir de 45 anos. Esta idade reflete os critérios de elegibilidade do estudo SELECT (115) que incluiu apenas pacientes com 45 anos ou mais e está em linha com a dados da Estatística Cardiovascular Brasil de 2023 (124), que mostram aumento da prevalência das doenças cardiovasculares no Brasil a partir desta idade. Já a elegibilidade de pacientes com obesidade graus II e III justifica-se pelo fato de que estes pacientes apresentam maior grau de obesidade e maior risco de comorbidades, e está em linha com recomendações de agências internacionais como a *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido e a *Haute Autorité de Santé* (França) que recomendaram a semaglutida 2,4 mg para adultos com $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ (113,137).

Para estimar o número de pacientes tratados, considerou-se a proporção de pacientes em prevenção secundária atendida no SUS estimada a partir dos resultados de um estudo transversal (NCT05285085) de base populacional que analisou dados de saúde de 2.133.900 indivíduos adultos com idade média igual a 66,2 anos assistidas pelo Programa de Saúde da Família do Ministério da Saúde (138). Os dados foram coletados por profissionais de saúde entre maio de 2016 e setembro de 2021. A partir destes dados, foi possível estimar o percentual de pacientes com idade ≥ 45 anos em prevenção secundária que foi igual a 3,25%.

Do total de pacientes em prevenção secundária no SUS, considerou-se que 8,1% apresentam IMC $\geq$ 35 Kg/m². Este percentual foi obtido de um estudo sobre a projeção da prevalência de obesidade no Brasil entre os anos de 2006 e 2030 a partir dos dados da pesquisa Vigitel do governo federal, e que incluiu 730.309 indivíduos (5). O valor empregado é o ponto médio entre a prevalência do ano de 2019 (6,9%) e a projetada para o ano de 2030 (9,3%) para pacientes de meia idade (35 a 54 anos) de acordo com este estudo. Além disso, considerou-se que 71% destes pacientes seriam não diabéticos e, portanto, elegíveis ao tratamento (139).

A Tabela 9 apresenta o racional do cálculo do número de pacientes elegíveis ao tratamento com semaglutida 2,4 mg.

Tabela 9. População estimada no caso-base da análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes com 45 anos ou mais (140)	77.875.140	79.814.101	81.729.716	83.620.988	85.472.779
Pacientes em prevenção secundária no SUS (3,25%) (138)	2.529.403	2.592.381	2.654.600	2.716.029	2.776.176
Pacientes com IMC $\geq$ 35 kg/m ² (8,1%) (5)	1.795.876	1.840.590	1.884.766	1.928.381	1.971.085
Pacientes não diabéticos (71%) (139)	145.466	149.088	152.666	156.199	159.658
Total de pacientes elegíveis ao ano	145.466	149.088	152.666	156.199	159.658

5.2.2 Market share

Foi considerada uma difusão gradual do uso da semaglutida 2,4 mg com um *market share* iniciando-se em 20% no primeiro ano e atingindo 70% no quinto ano. Adicionalmente, foram avaliados dois cenários alternativos, um com difusão mais lenta e outro de difusão rápida. O *market share* dos diferentes cenários e o número estimado de pacientes em tratamento com a semaglutida 2,4 mg ao ano são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. *Market share* empregado na análise de impacto orçamentário.

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030
<i>Cenário base</i>					
Market share	20,0%	35,0%	50,0%	60,0%	70,0%
Pacientes em tratamento	29.093	70.720	82.250	66.859	41.084
<i>Cenário de difusão lenta</i>					
Market share	20,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk Brasil.

Pacientes em tratamento	29.093	70.720	74.092	55.828	39.474
<i>Cenário com difusão rápida</i>					
Market share	20,0%	37,5%	55,0%	72,5%	100,0%
Pacientes em tratamento	29.093	73.720	87.640	70.861	41.991

5.2.3 Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram aqueles estimados no modelo econômico que incluíram os custos relacionados à semaglutida 2,4 mg, ao acompanhamento médico, manejo de eventos cardiovasculares e renais e hospitalização já descritos anteriormente. Os pacientes prevalentes no primeiro ano (coorte 1) foram acompanhados ao longo dos cinco anos horizonte temporal. Os pacientes incidentes no segundo ano (coorte 2) foram acompanhados por quatro anos e assim sucessivamente. Não foi aplicada taxa de desconto, conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde para Análise de Impacto Orçamentário (136).

5.2.4 Resultados

A incorporação da semaglutida 2,4 mg para tratamento de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes e com idade a partir de 45 anos resultaria em um impacto orçamentário incremental de R\$ 379.660.518,76 no primeiro ano e R\$ 3.729.717.255,15 em cinco anos no cenário base (Tabela 11). No cenário de difusão mais lenta, o impacto orçamentário incremental totalizou R\$ 3.492.318.356,75 em cinco anos, enquanto no cenário de difusão rápida foi igual a R\$ 3.858.822.255,92 (Tabelas 12 e 13).

Tabela 11. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da semaglutida 2,4 mg no cenário base.

Ano	Impacto orçamentário com semaglutida 2,4 mg	Impacto orçamentário sem semaglutida 2,4 mg	Impacto orçamentário incremental
2026	R\$ 739.749.147,72	R\$ 360.088.628,96	R\$ 379.660.518,76
2027	R\$ 1.368.564.575,60	R\$ 433.427.118,00	R\$ 935.137.457,60
2028	R\$ 1.578.306.578,94	R\$ 501.812.398,18	R\$ 1.076.494.180,77
2029	R\$ 1.418.567.072,15	R\$ 565.427.263,94	R\$ 853.139.808,20
2030	R\$ 1.109.829.033,68	R\$ 624.543.743,86	R\$ 485.285.289,82
Total	R\$ 6.215.016.408,08	R\$ 2.485.299.152,93	R\$ 3.729.717.255,15

CONFIDENCIAL

Tabela 12. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da semaglutida 2,4 mg no cenário de difusão lenta.

Ano	Impacto orçamentário com semaglutida 2,4 mg	Impacto orçamentário sem semaglutida 2,4 mg	Impacto orçamentário incremental
2026	R\$739.749.147,72	R\$360.088.628,96	R\$ 379.660.518,76
2027	R\$1.368.564.575,60	R\$433.427.118,00	R\$ 935.137.457,60
2028	R\$1.477.307.330,72	R\$501.812.398,18	R\$ 975.494.932,54
2029	R\$1.282.667.856,34	R\$565.427.263,94	R\$ 717.240.592,40
2030	R\$1.109.328.599,32	R\$624.543.743,86	R\$ 484.784.855,46
Total	R\$5.977.617.509,68	R\$2.485.299.152,93	R\$ 3.492.318.356,75

Tabela 13. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da semaglutida 2,4 mg no cenário de difusão rápida.

Ano	Impacto orçamentário com semaglutida 2,4 mg	Impacto orçamentário sem semaglutida 2,4 mg	Impacto orçamentário incremental
2026	R\$ 739.749.147,72	R\$ 360.088.628,96	R\$ 379.660.518,76
2027	R\$ 1.407.082.142,81	R\$ 433.427.118,00	R\$ 973.655.024,81
2028	R\$ 1.647.318.448,98	R\$ 501.812.398,18	R\$ 1.145.506.050,80
2029	R\$ 1.460.508.635,81	R\$ 565.427.263,94	R\$ 895.081.371,87
2030	R\$ 1.089.463.033,53	R\$ 624.543.743,86	R\$ 464.919.289,68
Total	R\$ 6.344.121.408,85	R\$ 2.485.299.152,93	R\$ 3.858.822.255,92

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk Brasil.

6 Recomendações de agências de ATS e outros órgãos governamentais

Em 2023, a agência *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido recomendou semaglutida 2,4 mg como uma opção terapêutica para o controle do peso, incluindo perda de peso ou manutenção do peso, juntamente com uma dieta de baixa caloria e aumento da atividade física para adultos com IMC de pelo menos 35 kg/m² com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso e um ou IMC entre 30 e 34,9 kg/m² e pelo menos uma comorbidade que sejam elegíveis ao encaminhamento para serviços especializados de controle de peso. O tratamento é recomendado por no máximo dois anos (113).

A *Haute Autorité de Santé* (França) aprovou em 2022 o reembolso da semaglutida 2,4 mg associada à dieta de baixa caloria e aumento de exercícios para o controle ponderal, incluindo perda e manutenção de peso, para adultos com IMC ≥ 35 kg/m² e idade ≤ 65 anos, em casos de falha de um controle nutricional bem conduzido ($< 5\%$ de perda de peso em seis meses) (137). Recentemente a recomendação foi ampliada para pessoas a partir de 12 anos com IMC ≥ 35 kg/m².

Atualmente a semaglutida 2,4 mg está sob avaliação da agência *Canada's Drug Agency* para a indicação de redução de eventos adversos cardiovasculares maiores em pacientes com doença cardiovascular estabelecida e IMC ≥ 27 kg/m² (141).

7 Considerações finais

O ensaio clínico SELECT demonstrou que a semaglutida 2,4 mg proporciona benefícios significativos para pacientes não diabéticos com obesidade e doença cardiovascular estabelecida. **O tratamento reduz o risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal em 20%**, com significância estatística, em relação às estratégias de perda de peso como dieta e atividades físicas. A semaglutida 2,4 mg também proporciona maior perda de peso comparativamente ao placebo, além de melhorias em marcadores de doenças cardiovasculares e diabetes e redução de desfechos adversos renais. Os principais eventos adversos, como os gastrointestinais, foram transitórios e manejáveis, enquanto eventos adversos graves foram menos frequentes no grupo que recebeu semaglutida 2,4 mg, confirmando o perfil de segurança do medicamento. Além disso, a análise econômica mostrou que a semaglutida 2,4 mg é uma **intervenção custo-efetiva** com RCEI igual a R\$ 36.629,87.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk

Brasil.

A crescente prevalência da obesidade, associada ao envelhecimento populacional, apresenta-se como um desafio significativo para os sistemas de saúde, particularmente devido à sua estreita relação com desfechos cardiovasculares adversos. Assim, a semaglutida 2,4 mg emerge como uma intervenção farmacológica diferenciada, sendo o único medicamento que demonstrou redução estatisticamente significativa em eventos cardiovasculares adversos maiores (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatais). Esta evidência robusta de benefício cardiovascular, associada ao controle ponderal, não apenas posiciona a semaglutida 2,4 mg como uma opção terapêutica abrangente, mas também representa um potencial impacto positivo na utilização de recursos em saúde, uma vez que pode prevenir complicações cardiovasculares de alto custo associado, alinhando-se assim com a necessidade de uma abordagem eficaz e inclusiva no tratamento da obesidade.

Neste contexto, dado que a obesidade está intimamente relacionada com as doenças cardiovasculares que, por sua vez, estão associadas a morbimortalidade e ônus econômicos substanciais, a incorporação da semaglutida 2,4 mg tem o potencial de contribuir positivamente para a redução do impacto clínico desfavorável e do ônus econômico da doença para o SUS.

Referências

1. Taherkhani S, Suzuki K, Ruhee RT. A Brief Overview of Oxidative Stress in Adipose Tissue with a Therapeutic Approach to Taking Antioxidant Supplements. *Antioxidants*. 2021 Apr 13;10(4):594.
2. Krzysztozek J, Laudańska-Krzemińska I, Bronikowski M. Assessment of epidemiological obesity among adults in EU countries. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2019 Jun 17;26(2):341–9.
3. Leocádio PCL, Lopes SC, Dias RP, Alvarez-Leite JI, Guerrant RL, Malva JO, et al. The Transition From Undernutrition to Overnutrition Under Adverse Environments and Poverty: The Risk for Chronic Diseases. *Front Nutr*. 2021 Apr 23;8.
4. WHO - World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Estivaleti JM, Guzman-Habinger J, Lobos J, Azeredo CM, Claro R, Ferrari G, et al. Time trends and projected obesity epidemic in Brazilian adults between 2006 and 2030. *Sci Rep*. 2022;12(1):1–8.
6. IBGE. Brasil. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Atenção Primária à Saúde e Informações Antropométricas. IBGE, editor. Rio de Janeiro; 2020.
7. Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica (ABESO). Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade. São Paulo; 2016.
8. Drewnowski A, Specter S. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jan;79(1):6–16.

CONFIDENCIAL

9. Comuzzie AG, Williams JT, Martin LJ, Blangero J. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med*. 2001 Mar 16;79(1):57–70.
10. INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME; 2018.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: Obesidade. Ministério da Saúde, editor. Brasília - DF; 2014. 214 p.
12. Ackerman IN, Osborne RH. Obesity and increased burden of hip and knee joint disease in Australia: Results from a national survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13(1):1–13.
13. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, Carugo S, Fodri D, Brambilla G, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension*. 2011;58(6):1029–35.
14. Li TY, Rana JS, Manson JAE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006;113(4):499–506.
15. El-Serag H. The association between obesity and GERD: A review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2307–12.
16. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Smith GD, et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: Causal estimates from a mendelian randomisation approach. *PLoS Med*. 2012;9(5).
17. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):24–33.
18. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:1–20.
19. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–701.
20. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer*. 2010;126(3):692–702.
21. Han TS, Tajar A, O'Neill TW, Jiang M, Bartfai G, Boonen S, et al. Impaired quality of life and sexual function in overweight and obese men: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jun;164(6):1003–11.

CONFIDENCIAL

22. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: Pathogenesis and novel therapeutic approaches. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2013;28(SUPPL 1):68–76.
23. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ (Online)*. 2018;360.
24. Rezende LFM de, Arnold M, Rabacow FM, Levy RB, Claro RM, Giovannucci E, et al. The increasing burden of cancer attributable to high body mass index in Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2018 Jun;54:63–70.
25. Ramos AP de S, Melo MFG de A, Paiva JA, Paula GN de, Rios AKV, Ramalho LAG, et al. Perfil epidemiológico das internações por obesidade no Brasil, no período de 2017 a 2021. *Research, Society and Development*. 2022;11(4):e39111427460.
26. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. Manual de atenção às pessoas com sobrepeso e obesidade no âmbito da atenção primária à saúde (APS) do Sistema Único de Saúde. 2022. 55.
27. Dhana K, Nano J, Ligthart S, Peeters A, Hofman A, Nusselder W, et al. Obesity and Life Expectancy with and without Diabetes in Adults Aged 55 Years and Older in the Netherlands: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med*. 2016;13(7):1–13.
28. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: A life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):24–32.
29. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):187.
30. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71.
31. Must A, McKeown NM. The Disease Burden Associated with Overweight and Obesity (Updated: 8 August 2012) [Internet]. 2012 [cited 2024 Jul 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279095/>
32. Rabacow FM, Azeredo CM, Rezende LFM. Deaths attributable to high body mass in Brazil. *Prev Chronic Dis*. 2019;16(10):1–4.
33. Ferrari G, Giannichi B, Resende B, Paiva L, Rocha R, Falbel F, et al. The economic burden of overweight and obesity in Brazil: perspectives for the Brazilian Unified Health System. *Public Health*. 2022 Jun;207:82–7.
34. Bahia L, Araújo DV. Impacto econômico da obesidade no Brasil. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2014;13(1):13–7.
35. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>

CONFIDENCIAL

36. Ministério da Saúde. Serviços e Informações do Brasil. O impacto da obesidade [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-queroterpeso-saudavel/noticias/2022/o-impacto-da-obesidade>
37. Kudel I, Alves JS, de Menezes Goncalves T, Kull K, Nørtoft E. The association between body mass index and health and economic outcomes in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Dec 16;10(1):20.
38. Breeze P, Gray LA, Thomas C, Bates SE, Brennan A. Estimating the impact of changes in weight and BMI on EQ-5D-3L: a longitudinal analysis of a behavioural group-based weight loss intervention. *Quality of Life Research*. 2022;31(11):3283–92.
39. Boocock M, Naudé Y, Saywell N, Mawston G. Obesity as a risk factor for musculoskeletal injury during manual handling tasks: A systematic review and meta-analysis. *Saf Sci*. 2024;176(May).
40. Tenorio-Guerrero LK, Puente-Alejos R, Chavez Sosa J V., Newball-Noriega EE, Huancahuire-Vega S. Factors Associated with the Health-Related Self-Care Capacity of Overweight and Obese People. *Healthcare (Switzerland)*. 2024;12(12):1–9.
41. Nahorna A, Baur H. Biomechanical and functional effects of abdominal obesity on activities of daily living in individuals with low back pain. *Journal of Physical Education and Sport*. 2023;23(9):2426–34.
42. Dakanalis A, Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, Spanoudaki M, Vasios GK, et al. The Association of Emotional Eating with Overweight/Obesity, Depression, Anxiety/Stress, and Dietary Patterns: A Review of the Current Clinical Evidence. *Nutrients*. 2023;15(5):1–18.
43. Ahern AL, Wheeler GM, Aveyard P, Boyland EJ, Halford JCG, Mander AP, et al. Extended and standard duration weight-loss programme referrals for adults in primary care (WRAP): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017 Jun;389(10085):2214–25.
44. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018 Apr 1;3(4):280.
45. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Translational Research*. 2014 Oct;164(4):345–56.
46. Cercato C, Silva S, Sato A, Mancini M, Halpern A. Risco cardiovascular em uma população de obesos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2000 Feb;44(1):45–8.
47. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The Implications of Obesity for Cardiac Arrhythmia Mechanisms and Management. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015 Feb;31(2):203–10.
48. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 25;143(21).

CONFIDENCIAL

49. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2018 Aug 7;33(8):711–22.
50. Hookana E, Junttila MJ, Puurunen VP, Tikkanen JT, Kaikkonen KS, Kortelainen ML, et al. Causes of nonischemic sudden cardiac death in the current era. *Heart Rhythm*. 2011 Oct;8(10):1570–5.
51. Wong CX, Brooks AG, Lau DH, Leong DP, Sun MT, Sullivan T, et al. Factors Associated With the Epidemic of Hospitalizations Due to Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012 Nov;110(10):1496–9.
52. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors. *Circulation*. 2011 Apr 12;123(14):1501–8.
53. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015 Jul;386(9989):154–62.
54. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015 Jun;1(3):139–52.
55. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of Weight Reduction and Cardiometabolic Risk Factor Management on Symptom Burden and Severity in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2013 Nov 20;310(19):2050.
56. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec;64(21):2222–31.
57. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al. PREVENTion and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *EP Europace*. 2018 Dec 1;20(12):1929–35.
58. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018 Nov 4;2018:1–12.
59. Rodriguez Flores M, Aguilar Salinas C, Piché ME, Auclair A, Poirier P. Effect of bariatric surgery on heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017 Aug 3;15(8):567–79.
60. Murase T, Hattori T, Ohtake M, Abe M, Amakusa Y, Takatsu M, et al. Cardiac remodeling and diastolic dysfunction in DahlS.Z-Leprfa/Leprfa rats: a new animal model of metabolic syndrome. *Hypertension Research*. 2012 Feb 15;35(2):186–93.
61. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Reprint of: Healthy Weight and Obesity Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec;72(23):3027–52.

CONFIDENCIAL

62. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul;61(2):142–50.
63. Pandey A, Patel K V., Vaduganathan M, Sarma S, Haykowsky MJ, Berry JD, et al. Physical Activity, Fitness, and Obesity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018 Dec;6(12):975–82.
64. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002 Aug;347(5):305–13.
65. Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Katzmarzyk PT, Tuomilehto J. Joint Effects of Physical Activity, Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-to-Hip Ratio on the Risk of Heart Failure. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):237–44.
66. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Dec 6;134(23).
67. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar;69(9):1129–42.
68. Pandey A, Cornwell WK, Willis B, Neeland IJ, Gao A, Leonard D, et al. Body Mass Index and Cardiorespiratory Fitness in Mid-Life and Risk of Heart Failure Hospitalization in Older Age. *JACC Heart Fail*. 2017 May;5(5):367–74.
69. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16).
70. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arian M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of Reticulated Platelets and Platelet Size Heterogeneity on Platelet Activity After Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug;52(9):743–9.
71. Koshino Y, Villarraga HR, Somers VK, Miranda WR, Garza CA, Hsiao JF, et al. Changes in myocardial mechanics in patients with obesity following major weight loss after bariatric surgery. *Obesity*. 2013 Jun;21(6):1111–8.
72. MENDES AA, IEKER ASD, CASTRO TF de, AVELAR A, NARDO JÚNIOR N. Multidisciplinary programs for obesity treatment in Brazil: A systematic review. *Revista de Nutrição*. 2016 Dec;29(6):867–84.
73. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24.
74. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 425, DE 19 DE MARÇO DE 2013 [Internet]. 2013. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0425_19_03_2013.html

CONFIDENCIAL

75. Brasil. Ministério da Saúde. Portal. Obesidade no adulto. Unidade de Atenção Primária. Planejamento Terapêutico. 2024. Obesidade no adulto: Planejamento terapêutico. Available from: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/obesidade-no-adulto/unidade-de-atencao-primaria/planejamento-terapeutico/>
76. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrepeso e Obesidade em Adultos. Vol. 21. Brasília - DF; 2020.
77. Flore G, Preti A, Carta MG, Deledda A, Foschi M, Nardi AE, et al. Weight maintenance after dietary weight loss: systematic review and meta-analysis on the effectiveness of behavioural intensive intervention. *Nutrients*. 2022;14(6):1259.
78. Associação Médica Brasileira - AMB. Brasil tem aumento de cirurgia bariátrica em plano de saúde e queda no SUS. Brasília - DF; 2022.
79. Malta DC, Szwarcwald CL, Barros MB de A, Gomes CS, Machado ÍE, Souza Júnior PRB de, et al. A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal, 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020;29(4).
80. Andrade RS de, Cesse EÂP, Figueiró AC. Cirurgia bariátrica: complexidades e caminhos para a atenção da obesidade no SUS. *Saúde em Debate*. 2023 Sep;47(138):641–57.
81. Cohen R V., Luque A, Junqueira S, Ribeiro RA, Le Roux CW. What is the impact on the healthcare system if access to bariatric surgery is delayed? *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017 Sep;13(9):1619–27.
82. Barros F de. What is the major public health problem: the morbid obesity or bariatric surgery coordinated for health system single? (Part I). *Rev Col Bras Cir*. 2015 Apr;42(2):69–69.
83. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews*. 2017;18(7):715–23.
84. Rudisill C, Charlton J, Booth HP, Gulliford MC. Are healthcare costs from obesity associated with body mass index, comorbidity or depression? Cohort study using electronic health records. *Clin Obes*. 2016;6(3):225–31.
85. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481–6.
86. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, et al. Advances in the science, treatment, and prevention of the disease of obesity: Ref lections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1567–82.
87. Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2

CONFIDENCIAL

diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Nov;4(11):913–21.

88. Garvey WT, Mechanick JJ, 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 Jul;22:1–203.
89. Thom G, Messow CM, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, McCombie L, et al. Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabetic Medicine.* 2021;38(8):1–12.
90. Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight loss and heart failure: A nationwide study of gastric bypass surgery versus intensive lifestyle treatment. *Circulation.* 2017;135(17):1577–85.
91. Benraouane F, Litwin SE. Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(6):555–61.
92. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satyrganova A, Schnecke V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *Int J Obes.* 2021;45(6):1249–58.
93. Moussa OM, Erridge S, Chidambaram S, Ziprin P, Darzi A, Purkayastha S. Mortality of the severely obese: a population study. *Ann Surg.* 2019;269(6):1087–91.
94. Gouveia DS e S, Bignelli AT, Hokazono SR, Danucalov I, Siemens TA, Meyer F, et al. Analysis of economic impact among modalities of renal replacement therapy. *Jornal Brasileiro de Nefrologia [Internet].* 2017;39(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002017000200162
95. Redinger RN. The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;3(11):856–63.
96. van Bloemendaal L, ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *Journal of Endocrinology.* 2014 Apr;221(1):T1–16.
97. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006 Mar;3(3):153–65.
98. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 2013;17(6):819–37.
99. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism.* 2019;96:46–55.
100. Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, Li R, et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Aug 28;7(1):298.

CONFIDENCIAL

101. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2022 Dec 13;146(24):1882–94.
102. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Jan;16(1):9–21.
103. Ryan D, Acosta A. <scp>GLP</scp> -1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity*. 2015 Jun 9;23(6):1119–29.
104. Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World J Diabetes*. 2013;4(5):190.
105. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jun 1;103(6):2291–301.
106. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015 Sep 24;58(18):7370–80.
107. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for Application number 215256Orig1s000. U.S. Food & Drug Administration (FDA); 2021.
108. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report - National Procedures - Wegovy. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 2021. p. 60.
109. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Wegovy - EMEA/H/C/005422/0000. European Medicines Agency; 2021. p. 177.
110. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas medicamentos. 2024. Consultas medicamentos. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2272528?nomeProduto=wegovy>
111. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Liraglutida 3mg para tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular. 2023;1–122.
112. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for managing overweight and obesity. Nice Technology appraisal guidance. 2020.
113. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Semaglutide for managing overweight and obesity. Technology appraisal guidance TA875. NICE; 2023.
114. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - A web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
115. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 14;389(24):2221–32.

CONFIDENCIAL

116. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med.* 2024;
117. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, Deanfield J, Brown-Frandsen K, Kahn SE, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med.* 2024;
118. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *The Lancet.* 2024 Aug;404(10454):773–86.
119. Kahn SE, Deanfield JE, Jeppesen OK, Emerson SS, Boesgaard TW, Colhoun HM, et al. Effect of Semaglutide on Regression and Progression of Glycemia in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in the SELECT Trial. *Diabetes Care.* 2024 Aug 1;47(8):1350–9.
120. Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Weeke PE, Toplak H, Scirica BM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes by Baseline HbA1c and Change in HbA1c in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in SELECT. *Diabetes Care.* 2024 Aug 1;47(8):1360–9.
121. 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 Aug 28;l4898.
122. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008 May 17;336(7653):1106–10.
123. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília - DF; 2014.
124. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2024 Mar 5;121(2).
125. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
126. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde TT - Cost of heart failure in the Unified Health System. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(5):422–7.
127. Brasil. Ministério da Saúde. Trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h. Vol. 677. 2011.
128. Gouveia DS e S, Bignelli AT, Hokazono SR, Danucalov I, Siemens TA, Meyer F, et al. Analysis of economic impact among modalities of renal replacement therapy. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2017;39(2).

CONFIDENCIAL

129. Hainsworth R, Thompson AJ, Guthrie B, Payne K, Rogers G. International Systematic Review of Utility Values Associated with Cardiovascular Disease and Reflections on Selecting Evidence for a UK Decision-Analytic Model. *Medical Decision Making*. 2024 Feb 4;44(2):217–34.
130. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
131. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Empagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e classe funcional NYHA II. 2022.
132. Alvares J, Almeida AM, Szuster DAC, Gomes IC, Andrade EIG, Acurcio FA, et al. Factors associated with quality of life in patients in renal replacement therapy in Brazil. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2013;18(7):1903–10.
133. Ara R, Wailoo AJ. Estimating Health State Utility Values for Joint Health Conditions. *Medical Decision Making*. 2013 Feb 27;33(2):139–53.
134. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Qualidade de vida em análises econômicas. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2024.
135. Brasil. Ministério da Saúde C. Conitec aprova proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/conitec-aprova-proposta-de-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-lce-nas-decisoes-em-saude>
136. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2012.
137. Haute Autorité de Santé. Wegovy first assessment [Internet]. 2022. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/wegovy_141222_summary_ct19927.pdf
138. Machline-Carrion MJ, Girotto AN, Nieri J, Pereira PM, Monfardini F, Forestiero F, et al. Assessing statins use in a real-world primary care digital strategy: a cross-sectional analysis of a population-wide digital health approach. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2023 Jul;23:100534.
139. Mak KH, Vidal-Petiot E, Young R, Sorbets E, Greenlaw N, Ford I, et al. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Jan 11;28(16):1795–806.
140. IBGE. Brasil. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>

CONFIDENCIAL

141. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Semaglutide - Reimbursement review [Internet]. 2024. Available from: <https://www.cda-amc.ca/semaglutide-2>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk Brasil.

Apêndice 1

Lista de estudos excluídos após leitura de texto completo

População e/ou intervenção em desacordo com a estratégia PICO:

- Kosiborod, Mikhail N., et al. "Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity." *New England Journal of Medicine* 389.12 (2023): 1069-1084.
- Kosiborod, Mikhail N., et al. "Design and baseline characteristics of STEP-HFpEF program evaluating semaglutide in patients with obesity HFpEF phenotype." *Heart Failure* 11.8_Part_1 (2023): 1000-1010.
- Kosiborod, Mikhail N., et al. "Effects of semaglutide on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial." *Circulation* 149.3 (2024): 204-216.
- Butler, Javed, et al. "Semaglutide in patients with obesity and heart failure across mildly reduced or preserved ejection fraction." *Journal of the American College of Cardiology* 82.22 (2023): 2087-2096.
- Butler, Javed, et al. "Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials." *The Lancet* 403.10437 (2024): 1635-1648.
- Shah, Sanjiv J., et al. "Semaglutide and Diuretic Use in Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Pooled Analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials." *European Heart Journal* (2024): ehae322.
- Petrie, Mark C., et al. "Semaglutide and NT-proBNP in obesity-related HFpEF: insights from the STEP-HFpEF Program." *Journal of the American College of Cardiology* 84.1 (2024): 27-40.
- Peck, Kah Hua, et al. "Intentional weight loss in overweight and obese patients with heart failure: A systematic review." *European Journal of Heart Failure* (2024).
- Wilding, John PH, et al. "Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 24.8 (2022): 1553-1564.
- Bjorner, Jakob Bue, et al. "The improved health utility of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg compared with placebo in the STEP 1-4 obesity trials." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 25.8 (2023): 2142-2150.
- Rubino, Domenica, et al. "Effect of semaglutide 2.4 mg on physical functioning and weight-and health-related quality of life in adults with overweight or obesity: Patient-reported outcomes from the STEP 1–4 trials." *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2024).
- Rubino, Domenica, et al. "Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial."

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk

Brasil.

Jama 325.14 (2021): 1414-1425.

- Garvey, W. Timothy, et al. "Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial." *Nature medicine* 28.10 (2022): 2083-2091.
- Blundell, John, et al. "Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 19.9 (2017): 1242-1251.
- Friedrichsen, Martin, et al. "The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 23.3 (2021): 754-762.
- Kennedy, Cormac, et al. "The effect of semaglutide on blood pressure in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Journal of Clinical Medicine* 12.3 (2023): 772.
- Wei, Jinjing, et al. "Risk of stroke and retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: an eight RCTs meta-analysis." *Frontiers in Endocrinology* 13 (2022): 1007980.
- Merza, Nooraldin, et al. "The safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis." *Current Problems in Cardiology* 48.5 (2023): 101602.
- McGowan, Barbara M., et al. "Impact of BMI and comorbidities on efficacy of once-weekly semaglutide: Post hoc analyses of the STEP 1 randomized trial." *Obesity* 31.4 (2023): 990-999.
- Li, Hong, et al. "Efficacy and safety of GLP-1RAs for people with obesity: A systematic review based on RCT and Bayesian network meta-analysis." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 171 (2024): 116150.
- Huixing, Liu, Fu Di, and Peng Daoquan. "Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on prognosis of heart failure and cardiac function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Clinical Therapeutics* 45.1 (2023): 17-30.
- Wang, Weihao, et al. "Effects of treatment with Glucagon-like peptide-1 receptor agonist on prediabetes with overweight/obesity: A systematic review and meta-analysis." *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 39.7 (2023): e3680.
- Tan, Hanna Clementine, Oliver Allan Dampil, and Maricar Mae Marquez. "Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies* 37.2 (2022): 65.
- Deng, You, et al. "Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review." *Therapeutic advances in chronic disease* 13 (2022): 20406223221108064.
- Zhao, Huilei, et al. "Clinical outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Drugs* 83.14 (2023): 1293-1307.
- Dorneles, Gilson, et al. "Efficacy and Safety of Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide in

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novo Nordisk

Brasil.

Overweight or Obese Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 132.06 (2024): 316-327.

- de Oliveira Almeida, Gustavo, et al. "Cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonists in patients living with obesity or overweight: a meta-analysis of randomized controlled trials." *American Journal of Cardiovascular Drugs* (2024): 1-13.
- Rivera, Frederick Berro, et al. "Glucagon-like peptide-1 receptor agonists modestly reduced blood pressure among patients with and without diabetes mellitus: A meta-analysis and meta-regression." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 26.6 (2024): 2209-2228.
- Yeh, Tzu-Lin, et al. "Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glycemic control, and weight reduction in adults: a multivariate meta-analysis." *Plos one* 18.1 (2023): e0278685.
- Guo, Xiaonan, et al. "The antiobesity effect and safety of GLP-1 receptor agonist in overweight/obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Hormone and Metabolic Research* 54.07 (2022): 458-471.
- Arastu, Naazneen, et al. "Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis." *International journal of clinical pharmacy* 44.4 (2022): 852-859.
- Wharton, Sean, et al. "Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 24.1 (2022): 94-105.
- Gao, Xueqin, et al. "Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Frontiers in pharmacology* 13 (2022): 935823.
- Qin, Wenhui, et al. "Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 26.3 (2024): 911-923.
- Anam, Mahvish, et al. "Efficacy of semaglutide in treating obesity: a systematic review of randomized controlled trials (RCTs)." *Cureus* 14.12 (2022).
- Smith, Inger, et al. "Semaglutide 2.4 Mg for the management of overweight and obesity: systematic literature review and meta-analysis." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* (2022): 3961-3987.
- Moiz, Areesha, et al. "Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *The American Journal of Cardiology* (2024).
- He, Ke, et al. "Once-weekly semaglutide for obesity or overweight: A systematic review and meta-analysis." *Diabetes, Obesity & Metabolism* 24.4 (2022).

CONFIDENCIAL

- Zhong, Ping, et al. "Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: a meta-analysis." *Endocrine* 75.3 (2022): 718-724.
- Kral, Pavol, et al. "Treatment effect of semaglutide 2.4 mg on health-related quality of life from STEP 1 SF-6D derived from SF-36 with Australian weights." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 26.4 (2024): 1171-1179.
- Kilickap, Mustafa, et al. "GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in patients with versus without cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis." *Angiology* 75.9 (2024): 820-830.
- Heerspink, Hidde JL, et al. "Effects of semaglutide on albuminuria and kidney function in people with overweight or obesity with or without type 2 diabetes: exploratory analysis from the STEP 1, 2, and 3 trials." *Diabetes care* 46.4 (2023): 801-810.
- Vosoughi, Kia, et al. "Association of glucagon-like peptide 1 analogs and agonists administered for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and network meta-analysis." *EClinicalMedicine* 42 (2021).
- Wilding, John PH, et al. "Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity." *New England Journal of Medicine* 384.11 (2021): 989-1002.
- Wharton, Sean, et al. "Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5." *Obesity* 31.3 (2023): 703-715.
- Knop, Filip K., et al. "Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The Lancet* 402.10403 (2023): 705-719.
- Iqbal, Junaid, et al. "Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis of randomized control trials." *Obesity Reviews* 23.6 (2022): e13435.
- Ansari, Huzaifa Ul Haq, et al. "Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight and cardiometabolic parameters in individuals with obesity and without diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Endocrine Practice* 30.2 (2024): 160-171.
- Liu, Yupeng, et al. "The weight-loss effect of GLP-1RAs glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-diabetic individuals with overweight or obesity: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials." *The American Journal of Clinical Nutrition* 118.3 (2023): 614-626.
- Hosseinpour A, Sood A, Kamalpour J, Zandi E, Pakmehr S, Hosseinpour H, Sood A, Agrawal A, Gupta R. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With and Without Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Clin Cardiol.* 2024 Jul;47(7):e24314.

CONFIDENCIAL

- Kommu S, Berg RL. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus-A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2024 Sep;25(9):e13792.

Tipos de desenho de estudo em desacordo com a estratégia PICO:

- Moll, H. and Frey, E. and Gerber, P. and Geidl, B. and Kaufmann, M. and Braun, J. and Beuschlein, F. and Puhon, M.A. and Yebyo, H.G. GLP-1 receptor agonists for weight reduction in people living with obesity but without diabetes: a living benefit-harm modelling study. *EClinicalMedicine.* 2024 May 27;73:102661.
- Ryan, Donna H., et al. "Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design." *American heart journal* 229 (2020): 61-69.
- Lingvay, Ildiko, et al. "Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics." *Obesity* 31.1 (2023): 111-122.

Tipos de publicação em desacordo com a estratégia PICO:

- Lau D. In HFpEF with obesity, semaglutide improved health status and weight loss at 52 wk, regardless of initial health status. *Ann Intern Med.* 2024 May;177(5):JC56.
- Liuzzo, G. and Patrono, C. Reducing cardiovascular outcomes with semaglutide: a metabolic route for a SELECT few. *Eur Heart J.* 2024 Feb 21;45(8):570-571.
- Fernández-Ruiz, I. SELECT shows cardiovascular risk reduction with weight-loss drug semaglutide in people without diabetes. *Nat Rev Cardiol.* 2024 Feb;21(2):69.
- Sabina M and Alsamman MM. Pulse of Progress: A Systematic Review of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Cardiovascular Health. *Cardiol Res.* 2024 Feb;15(1):1-11.

Publicação retratada:

- Shi Q and Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, Chen Z, Xu S, Shen Y, Ge L, Sun F, Li L, Yu J, Nong K, Zou X, Zhu S, Wang C, Zhang S, Qiao Z, Jian Z, Li Y, Zhang X, Chen K, Qu F, Wu Y, He Y, Tian H, Li S. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2022 Jan 15;399(10321):259-269.