

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA



TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE SEMAGLUTIDA NA REDUÇÃO DE PESO EM
PACIENTES COM OBESIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR - BA

2023

MATEUS CENDON DE PAULA

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA SEMAGLUTIDA NA REDUÇÃO DE PESO EM
PACIENTES COM OBESIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano do curso.

Orientador(a): Prof. Mestre Sérgio Lacerda Barros da Cruz

SALVADOR

2023

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma epidemia global crescente, afetando mais de um bilhão de pessoas, com sérias implicações para a saúde. Está ligada a várias comorbidades e representa um grande custo para sistemas de saúde. Políticas de saúde estão sendo desenvolvidas para abordar esse problema, incluindo o uso de medicamentos como a Semaglutida, que demonstrou eficácia na perda de peso. Esse estudo teve por objetivo avaliar a eficácia da Semaglutida na perda de peso.

Metodologia: Revisão sistemática que utilizou o protocolo PRISMA para buscar ensaios clínicos randomizados. A busca abrangeu os últimos 5 anos em inglês e português, excluindo estudos com outras comorbidades. A análise de viés foi conduzida usando a ferramenta Cochrane, incluindo cinco domínios. Os estudos selecionados passaram por revisão de títulos, resumos e textos completos. Os dados extraídos incluíram informações dos estudos e variáveis clínicas. A qualidade metodológica foi avaliada com a ferramenta CONSORT, exigindo 80% de atendimento aos critérios.

Resultados: Os estudos selecionados foram publicados entre agosto de 2018 e outubro de 2022. Eram ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cego e placebo-controlados, com o objetivo de avaliar a eficácia da Semaglutida na perda de peso em indivíduos com IMC acima de 30 kg/m². Os resultados dos estudos mostraram que a Semaglutida foi eficaz na redução de peso em indivíduos obesos. A perda de peso média variou de -2,1% a -13,8% em comparação com o grupo placebo, dependendo da dose e da duração do tratamento. Houve efeitos adversos relatados, como náusea, diarreia, constipação, nasofaringite e vômito, com maior incidência no grupo da Semaglutida. No entanto, a taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi mais baixa no grupo Semaglutida em geral.

Conclusão: Destaca-se a eficácia da Semaglutida como uma promissora intervenção terapêutica para a redução de peso em pacientes com obesidade grau I e II. A consistência das taxas de redução de peso observadas em vários estudos reforça essa associação positiva. No entanto, a análise dos efeitos adversos revela que a náusea é um efeito colateral comum, embora gerenciável. Portanto, enfatiza-se a importância da personalização da terapia e da educação do paciente para minimizar esses efeitos indesejados. A avaliação rigorosa da qualidade metodológica dos estudos e a análise de sensibilidade fortalecem a confiabilidade das conclusões, assegurando a validade interna dos resultados.

Palavras-chave: semaglutida. obesidade. redução de peso. efeitos adversos. revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a growing global epidemic, affecting over one billion people, with serious health implications. It is linked to various comorbidities and represents a significant cost to healthcare systems. Health policies are being developed to address this issue, including the use of medications such as Semaglutide, which has shown efficacy in weight loss. This study aimed to evaluate the effectiveness of Semaglutide in weight loss. **Methodology:** A systematic review was conducted using the PRISMA protocol to search for randomized clinical trials. The search covered the last 5 years in both English and Portuguese, excluding studies involving other comorbidities. Bias analysis was carried out using the Cochrane tool, including five domains. Selected studies underwent title, abstract, and full-text review. Extracted data included study information and clinical variables. Methodological quality was assessed using the CONSORT tool, requiring 80% adherence to criteria. **Results:** The selected studies were published between August 2018 and October 2022. They were multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trials with the aim of assessing the effectiveness of Semaglutide in weight loss in individuals with a BMI above 30 kg/m². The study results showed that Semaglutide was effective in reducing weight in obese individuals. Average weight loss ranged from -2.1% to -13.8% compared to the placebo group, depending on the dose and treatment duration. Adverse effects were reported, including nausea, diarrhea, constipation, nasopharyngitis, and vomiting, with a higher incidence in the Semaglutide group. However, the discontinuation rate due to adverse events was lower in the overall Semaglutide group. **Conclusion:** The efficacy of Semaglutide as a promising therapeutic intervention for weight reduction in patients with grade I and II obesity is highlighted. The consistency of weight reduction rates observed in various studies reinforces this positive association. However, the analysis of adverse effects reveals that nausea is a common side effect, though manageable. Therefore, the importance of therapy customization and patient education to minimize these undesirable effects is emphasized. Rigorous assessment of the methodological quality of the studies and sensitivity analysis strengthens the reliability of the conclusions, ensuring the internal validity of the results.

Keywords: semaglutide. obesity. weight loss. adverse effects. systematic review

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVO	9
2.1	Geral	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1	Conceito de Obesidade	10
3.2	Determinantes do sobrepeso e obesidade	11
3.3	Tratamento Não Farmacológico	12
3.4	Tratamento Farmacológico com Análogos do GLP-1	13
4	METODOLOGIA	14
4.1	Desenho de estudo	14
4.2	Estratégia de busca	14
4.3	Critérios de inclusão e exclusão	14
4.4	Análise de viés	14
4.5	Identificação e seleção de estudos	15
4.6	Extração de dados	15
4.7	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	15
4.8	Aspectos éticos	15
5	Resultados	17
5.1	Identificação e seleção dos estudos	17
5.2	Eficácia e segurança da Semaglutida na redução de peso	19
6	DISCUSSÃO	26
7	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	32
	ANEXO A – Checklist Prisma	35
	Anexo B – Ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (rob2)	37
	ANEXO C – CHEcklist Consort	42

1 INTRODUÇÃO

A taxa de obesidade tem aumentado significativamente nas últimas cinco décadas, triplicando desde 1975 (1). Atualmente, mais de um bilhão de pessoas estão enfrentando a obesidade, incluindo aproximadamente 380 milhões de crianças e adolescentes (2). Esse crescimento alarmante está intrinsecamente ligado às profundas mudanças sociais e econômicas que criaram um ambiente global favorável ao ganho de peso excessivo, resultando em um desequilíbrio energético (3). No entanto, é importante observar que o crescimento das taxas de obesidade não é uniforme, com aumentos significativos nas áreas urbanas de países considerados subdesenvolvidos e desenvolvidos, enquanto em países desenvolvidos, as taxas estão se estabilizando ou diminuindo (1,4).

A obesidade está associada a um aumento significativo da mortalidade, reduzindo em média a expectativa de vida de uma pessoa obesa em 5-10 anos (5). Além disso, a obesidade é um fator de risco importante para o desenvolvimento de várias comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares, distúrbios gastrointestinais, diabetes mellitus tipo 2, distúrbios musculares e articulares, problemas respiratórios, condições psicológicas, cânceres específicos, apneia obstrutiva do sono, doença renal crônica, hipertensão, dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica (1,3,5,6).

No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, a obesidade representa um crescente ônus para todo o sistema de saúde. Somente em 2010, o SUS despendeu aproximadamente 2,1 bilhões de dólares no custeio do tratamento ambulatorial e hospitalar de doenças relacionadas à obesidade e sobrepeso. Se as taxas de obesidade continuarem a aumentar no Brasil, esses custos com saúde podem dobrar até 2050 (3).

Portanto, diversas políticas públicas de saúde estão sendo desenvolvidas para abordar o problema da obesidade, uma vez que uma perda de peso alvo de 5%-10% em indivíduos com obesidade ou sobrepeso já resulta em melhorias significativas nas comorbidades associadas (5). Atualmente, existem várias opções terapêuticas para pacientes com obesidade, incluindo mudanças no estilo de vida, cirurgia bariátrica, transplante de microbiota fecal e medicamentos antiobesidade (1).

Dentre as opções farmacoterapêuticas para a obesidade, os hipoglicemiantes, como a Semaglutida (Rybelsus e Ozempic), ganharam destaque nos últimos anos no processo de redução do peso corporal. A Semaglutida, um peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), tem demonstrado eficácia e boa tolerância tanto na forma oral (Rybelsus) quanto na forma subcutânea (Ozempic) no controle do peso corporal (7,8). Estudos clínicos publicados confirmam a capacidade da classe dos análogos do GLP-1 de reduzir o peso corporal, com a Semaglutida se destacando como o composto mais eficaz para esse fim. Estudos randomizados de fase II e III demonstraram a segurança e eficácia do uso da Semaglutida na redução do peso corporal em pacientes com obesidade e comorbidades relacionadas (7).

A obesidade é agora considerada uma doença crônica que afeta uma parte significativa da população global. Nesse contexto, o uso de hipoglicemiantes, como a Semaglutida, está ganhando importância como uma ferramenta eficaz para a perda de peso. O uso da Semaglutida nesse perfil de pacientes torna-se crucial para reduzir as comorbidades associadas e melhorar a qualidade de vida.

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Avaliar a efetividade e segurança do uso da Semaglutida na redução de peso em pacientes com sobrepeso e obesidade.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Conceito de Obesidade

A obesidade pode ser definida como o acúmulo excessivo de gordura no organismo, o que está associado a riscos significativos para a saúde devido à sua relação com várias complicações metabólicas (1,6). Essa condição tem como base o desequilíbrio do balanço energético, onde o consumo de calorias supera a quantidade gasta, resultando no ganho de peso (1,6).

Embora a obesidade seja uma questão de saúde pública tanto em nível populacional quanto na prática clínica, ela é frequentemente avaliada com base no índice de massa corporal (IMC), calculado pela divisão do peso em quilogramas pela altura em metros ao quadrado. À medida que o IMC aumenta, os riscos de comorbidades também aumentam proporcionalmente (3,6). É importante notar que, além do IMC, a distribuição da gordura corporal, especialmente o excesso de gordura abdominal, é um fator crítico de risco (6).

Quadro 1 Classificação do IMC segundo a Organização Mundial da Saúde

IMC	Classificação	Risco de Comorbidade
Inferior a 18,5	Baixo Peso	Baixo
18,5 a 24,9	Normal	Normal
25 a 29,9	Sobrepeso	Aumento
30 a 34,9	Obesidade Grau I	Moderado
35 a 39,9	Obesidade Grau II	Grave
Maior a 40	Obesidade Grau III	Muito Grave

Fonte: Adaptado Organização Mundial da Saúde

A obesidade é classificada como uma das Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANTs) e representa um desafio significativo para a saúde global. Ela está diretamente associada a um aumento na morbimortalidade por doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, certos tipos de câncer, distúrbios lipídicos e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) (1,3,5,6).

3.2 Determinantes do sobrepeso e obesidade

A obesidade é uma condição multifatorial que abrange uma ampla gama de fatores, que incluem desde questões biológicas até aspectos históricos, ecológicos, sociais, culturais e políticos (1,6). O principal fator determinante da obesidade, sem dúvida, é o desequilíbrio no balanço energético. Este balanço pode ser compreendido como a diferença entre a quantidade de energia consumida através da alimentação e a quantidade de energia gasta nas atividades cotidianas e funções vitais. Quando a quantidade de energia consumida supera a quantidade gasta, ocorre um estado de balanço energético positivo, resultando no ganho de peso (1,3,6).

Esse desequilíbrio energético é parcialmente influenciado por mudanças profundas na sociedade e economia que ocorreram de forma assimétrica em todo o mundo desde o início do século XX. Além disso, fatores genéticos também desempenham um papel significativo, com mais de 60 marcadores genéticos identificados como associados ao aumento da suscetibilidade ao ganho de peso. A maioria desses genes está envolvida na regulação da homeostase energética e em mecanismos relacionados à eficiência na utilização, armazenamento e mobilização de nutrientes (1,3,6).

Embora questões genéticas tenham sua relevância na obesidade, o aumento exponencial da incidência da obesidade em todo o mundo não pode ser completamente atribuído a esse fator. Nesse sentido, é fundamental reconhecer o impacto dos comportamentos individuais e coletivos nessa epidemia de obesidade (1,3,4,6). Fatores de risco modificáveis, como dieta, padrões de sono e atividade física, desempenham um papel crucial no aumento significativo dos casos dessa doença (1,3,4,6).

Em relação à dieta contemporânea, é impossível separar as mudanças nos padrões de consumo de alimentos das transformações demográficas e sociais. O padrão atual de consumo alimentar é caracterizado pela ingestão excessiva de alimentos altamente calóricos, ricos em açúcares simples, gordura saturada, sódio e conservantes, enquanto são deficientes em fibras e micronutrientes essenciais. Além disso, esses alimentos são projetados para estimular o centro de recompensa do cérebro, o que pode contribuir para o aumento da gordura corporal. Esse mecanismo parece ser uma explicação plausível para o aumento da obesidade (1,3,6).

Além da dieta, outros comportamentos individuais, como a prática de atividade física, qualidade do sono, níveis de estresse e tempo gasto diante de telas, têm sido independentemente associados às mudanças no peso corporal durante a vida adulta (1,3).

Um fator de risco adicional, que não pode ser subestimado, é a renda familiar. A relação entre renda e obesidade tem variado ao longo do último século. No século XX, nos Estados Unidos e na Europa, a obesidade estava diretamente ligada à riqueza individual. No entanto, nas últimas décadas, a obesidade passou a ser inversamente proporcional à renda, com as maiores taxas de obesidade observadas entre aqueles que estão abaixo da linha da pobreza. Isso pode ser explicado pela disponibilidade de alimentos baratos e altamente calóricos, juntamente com mudanças socioculturais (1,4).

3.3 Tratamento Não Farmacológico

Apesar das numerosas opções de intervenções farmacológicas disponíveis para o controle da obesidade, a mudança de estilo de vida continua sendo uma ferramenta fundamental no manejo dessa condição (1,3,5,6). Nesse sentido, em concordância com o exposto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda uma redução moderada na ingestão de calorias, juntamente com a prática regular de exercícios físicos e ajustes nos hábitos diários como estratégia para promover a redução de peso corporal (6).

No contexto desse processo, o apoio profissional estruturado desempenha um papel crucial no sucesso do controle de peso. Portanto, os profissionais de saúde devem buscar a integralidade do cuidado do indivíduo, reconhecendo que o estado nutricional atual de cada pessoa é resultado de um processo dinâmico que envolve fatores biológicos, psicológicos e sociais (1,3,5,6).

Além disso, é fundamental estabelecer metas realistas de perda de peso como parte do processo terapêutico. Embora isso possa parecer simples, a definição dessas metas pode ser complicada devido à disseminação de informações conflitantes por várias fontes, incluindo amigos, mídia e outros profissionais de saúde. Portanto, é importante que as metas estabelecidas no acompanhamento reflitam a compreensão e a aceitação por parte do indivíduo com excesso de peso de seu próprio corpo, autocuidado, autoestima e controle de comorbidades. Também é

essencial levar em consideração a educação e o ambiente do paciente ao desenvolver uma estratégia de perda de peso, pois esses fatores podem facilitar ou dificultar o processo de emagrecimento (5,6).

No contexto terapêutico, a entrevista motivacional é uma técnica amplamente aceita para promover a manutenção das mudanças comportamentais em cada indivíduo. Por meio dessas "conversas de mudança", é possível estimular sentimentos de autoestima e autoeficácia, ajudando os indivíduos a enxergar a perda de peso como algo alcançável e sob seu controle (5).

Adicionalmente, no âmbito terapêutico individual, o registro consistente e regular dos alimentos consumidos durante o dia é outra estratégia comprovadamente associada à perda de peso sustentável a longo prazo (5,6).

3.4 Tratamento Farmacológico com Análogos do GLP-1

Entre as diversas categorias de medicamentos disponíveis para o tratamento da obesidade, os análogos do Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) têm se destacado devido à sua segurança e eficácia (1,9,10). Essa classe de medicamentos, inicialmente utilizada para tratar pacientes com diabetes tipo 2 que não alcançaram a meta de controle da hemoglobina glicada (HbA1c) com a terapia inicial de metformina, demonstrou não apenas um melhor controle glicêmico, com baixo risco de hipoglicemia, mas também uma redução do risco de doenças cardiovasculares (7,8,11).

Além disso, diversos estudos em fase III de desenvolvimento estão atualmente avaliando os possíveis benefícios desses medicamentos no tratamento de doença renal crônica, doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica (7,8,11).

No que diz respeito aos efeitos na redução de peso, os análogos do GLP-1 atuam promovendo a diminuição da ingestão alimentar, resultando em uma redução na ingestão total de calorias pelo indivíduo. Esse mecanismo é justificado pela presença de receptores do GLP-1 em várias regiões do cérebro, principalmente nos núcleos hipotalâmicos, que desempenham um papel fundamental na regulação do apetite. Em resumo, o uso de análogos do GLP-1 atua diretamente nos receptores desses núcleos hipotalâmicos, sinalizando uma sensação de saciedade (8)

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão de sistemática. O protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* – PRISMA (Anexo A) será utilizado como guia para a construção da revisão sistemática.

4.2 Estratégia de busca

As buscas foram realizadas durante o mês de março de 2023, nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed através da combinação de descritores, incluindo Medical Subject Headings (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores. A revisão alcançará publicações escritas em inglês e português. Os termos empregados para busca se relacionam com a população de interesse e com o desfecho que se deseja estudar: “Weight Loss” [Mesh Terms] AND “Semaglutide [MeSH Terms]” OR “Rybelsus” OR “Ozempic”. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e a essa revisão sistemática da literatura.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados encontrados nas bases de dados, realizados em seres humanos, com idade acima de 18 anos, publicados nos últimos 5 anos, em português e inglês.

Foram excluídos trabalhos que avaliaram o efeito da medicação em pacientes com outras comorbidades e pacientes em uso de medicações que diminuem o peso.

4.4 Análise de viés

O risco de viés dos estudos selecionados foi analisado com base na ferramenta Cochrane (Anexo B) de análise de risco de viés em ensaios clínicos randomizados. Sendo classificados dentre 5 domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, mediação do resultado, seleção do resultado relatado. Após isso cada domínio de viés foi

classificado em: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco incerto de viés. Foram incluídos os estudos com menor risco de viés.

4.5 Identificação e seleção de estudos

Os autores fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado a partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de identificar somente os estudos que preenchem corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Para, então, realizar a leitura dos textos completos, assegurando os critérios dessa revisão sistemática. As divergências foram discutidas por ambos os autores, buscando respeitar os critérios de inclusão e exclusão definidos previamente.

4.6 Extração de dados

Os dados foram extraídos e sintetizados em formulário de coleta pré-definido. As características dos estudos que foram extraídas incluem: data de publicação, origem geográfica, título, tipo do estudo, duração do estudo e número de participantes.

As variáveis clínicas consideradas incluíram: idade, sexo, IMC, efeitos adversos, posologia do medicamento, via de administração e tempo de uso do medicamento.

4.7 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados e inclusão na revisão sistemática foi utilizada a ferramenta CONSORT (Anexo C), a qual se traduz pelo emprego de uma lista de checagem (*check list*) e que avalia informações que deveriam estar presentes no título, introdução, métodos, resultados e discussão de ensaios clínicos. Os estudos deveriam atender, obrigatoriamente, pontuação igual ou superior a 80% dos critérios na sua avaliação para serem incluídos.

4.8 Aspectos éticos

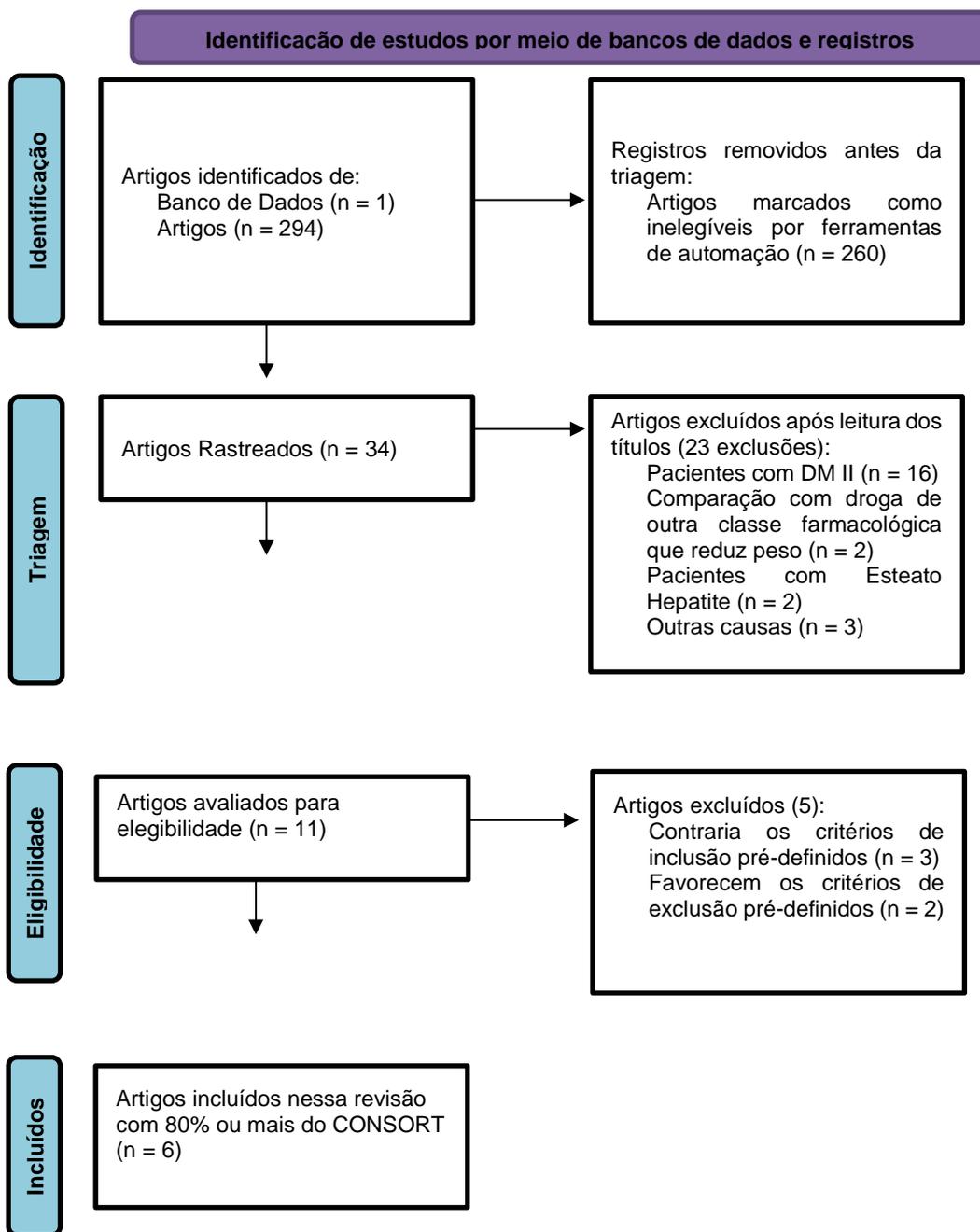
A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa foi dispensada por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

A partir da estratégia de busca traçada nos bancos de dados do PubMed, foram encontrados um montante de 294 estudos, através do auxílio de todos os descritores pré-selecionados. Após a realização da busca com filtros para ensaios clínicos randomizados realizados nos últimos 5 anos foram encontrados 34 resultados para a leitura dos títulos. Depois da leitura dos títulos desses estudos, foi possível ser feita uma pré-seleção de 11 artigos que tinham correlação com o tema abordado. Desses estudos pré-selecionados, 8 avaliaram somente o uso da Semaglutida e outros 3 comparavam o uso da Semaglutida com a Liraglutida, outro medicamento da mesma classe farmacológica. Por fim, a partir da análise destes estudos, apenas 6 artigos se enquadraram nos critérios propostos para a leitura integral. Dessa forma, restando 6 estudos para serem utilizados na confecção desse trabalho, sendo que 4 avaliaram apenas a Semaglutida e os outros 2 comparam a Semaglutida com a Liraglutida (Figura 1).

Figura 1 Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Os artigos selecionados de O’Neil (12); Waddeb (13); Wilding (14); Rubino (15) e Garvey (17) demonstraram ter um baixo risco de viés através da aplicação da ferramenta Cochrane (Anexo B) de análise de risco de viés em ensaios clínicos randomizados. Já o artigo de Rubino (16) demonstrou ter algumas preocupações sobre o risco de viés ao não utilizar uma análise apropriada para se estimar o efeito

atribuído a intervenção no domínio 2 caracterizado por avaliar desvios das intervenções pretendidas (Quadro 2).

Quadro 2 Análise de Risco de Viés Cochrane

Autor	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
O'Neil (12)	+	+	+	+	+	+
Waddeb (13)	+	+	+	+	+	+
Wilding (14)	+	+	+	+	+	+
Rubino (15)	+	+	+	+	+	+
Rubino (16)	+	!	+	+	+	!
Garvey (17)	+	+	+	+	+	+

Legenda: "+" (Baixo risco de viés) e "!" (Algumas preocupações de risco de viés)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

5.2 Eficácia e segurança da Semaglutida na redução de peso

Os artigos selecionados para uma análise mais aprofundada foram: O'Neil (12); Waddeb (13); Wilding (14); Rubino (15); Rubino (16) e Garvey (17). Sobre características gerais desses artigos, eles foram publicados entre agosto de 2018 e outubro de 2022, sendo, cronologicamente, O'Neil (12) o mais antigo e Garvey (17) o mais recente. Além disso, os artigos selecionados trataram-se de ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cego e placebo-controle, que tiveram como objetivo principal comprovar a eficácia do uso da Semaglutida no processo do emagrecimento de pessoas com o índice de massa corporal (IMC) maior do que 30 kg/m². Ademais, para a realização dos testes foram utilizados diferentes números de participantes em cada estudo, variando entre 304 pessoas, em Garvey (17), à 1.961 pessoas, em Wilding (14) (Tabela 1).

Por fim, na análise da qualidade metodológica dos artigos realizada por meio do checklist CONSORT, todos os estudos atingiram pontuação igual ou superior a 80%, O'Neil (12) destacou-se positivamente ao atingir 25 pontos dentre os 25 pontos possíveis (Tabela 1).

Tabela 1 Características Gerais dos Artigos Seleccionados

Autor e Ano de Publicação	Origem Geográfica	Desenho de Estudo	Duração do Estudo	Número dos Participantes	Pontuação CONSORT (%)
O'Neil (1); 16 de agosto de 2018	71 locais em 8 países	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, placebo-controle	Outubro de 2015 até 11 de fevereiro de 2016	957 participantes	100
Waddeb (2); 24 de fevereiro de 2021	41 locais dos Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, grupo paralelo	Agosto de 2018 até abril de 2020	611 participantes	88
Wilding (3); 18 de março de 2021	129 locais em 16 países	Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego, placebo-controle.	Junho de 2018 até setembro de 2019	1961 participantes	80
Rubino (4); 23 de março de 2021	73 locais em 10 países	Ensaio Clínico Randomizado duplo cego.	Junho de 2018 até março de 2020.	902 participantes	92
Rubino (5); 11 de janeiro de 2022	19 locais nos Estados Unidos	Ensaio Clínico Randomizado	Setembro de 2019 até maio de 2021	338 participantes	92
Garvey (6); 10 de outubro de 2022	41 locais de 5 países	Ensaio Clínico randomizado duplo-cego, placebo-controle	Agosto de 2018 até fevereiro de 2019	304 participantes	88

Os estudos seleccionados para essa revisão tiveram diferentes intervenções adotadas para se obter os resultados referentes a eficácia no processo de emagrecimento em obesos.

Em O'Neil (12), foi comparado a eficácia do uso de Semaglutida (0,05mg [n=103], 0,1mg [n=102], 0,2 mg [n=103], 0,3 mg [n=103] ou 0,4 mg [n=102]; iniciado em 0,05 mg por dia e escalonado gradualmente a cada 4 semanas) e Liraglutida (3-0 mg [n=103]; iniciado em 0,6 mg por dia e aumentado em 0,6 mg por semana) ou grupo placebo correspondente no processo de emagrecimento. Além disso, dois grupos de escala rápida de semaglutida (0,3mg FE [n=102] e 0,4mg FE [n=103]) foram escalonados a cada 2 semanas. Os 957 participantes foram randomizados em uma razão 6:1 direcionados a cada grupo tratamento (Tabela 1), usando um bloco de tamanho 56. Desse modo, após 52 semanas de intervenção, foram observados uma perda de peso média estimada de -2,1% para o grupo placebo versus -6,0% semaglutida 0,05 mg e -13,8% semaglutida 0,4mg (Figura 2).

No estudo de Waddeb (13), a intervenção utilizada foi o uso de semaglutida 2,4mg (n=407) ou placebo (n=204) na perda ponderal dos participantes ao longo das 68 semanas de estudo (Tabela 1). Em ambos os grupos, também foram associados uma dieta hipocalórica nas primeiras 8 semanas e terapia comportamental intensiva. Os 611 participantes foram randomizados numa razão 2:1 entre o grupo semaglutida e placebo. Assim, na semana 68, a variação média estimada do peso corporal desde o início foi de -16,0% para semaglutida 2,4mg versus -5,7% para placebo (Figura 2).

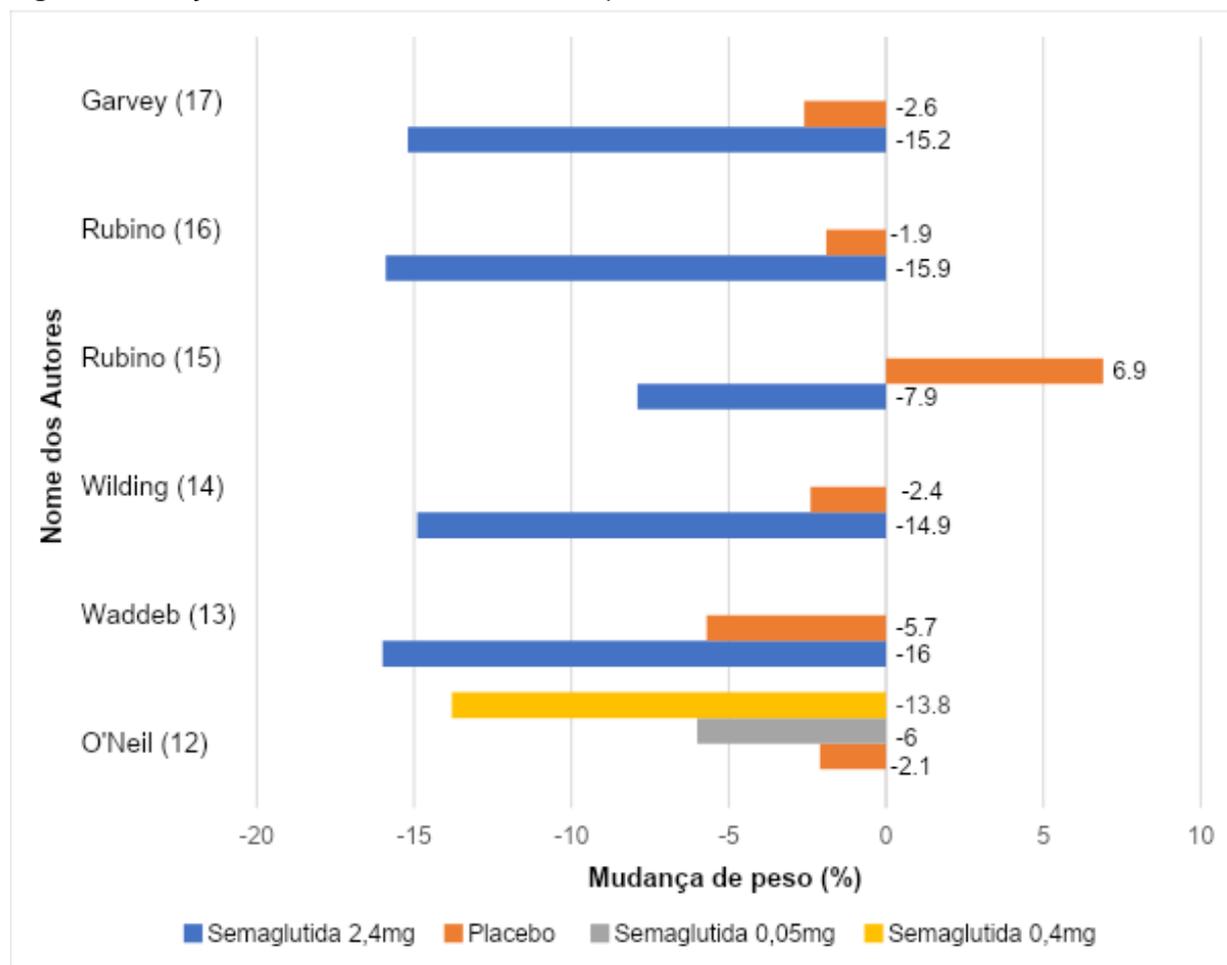
Já em Wilding (14), os 1.961 participantes, ao longo de 68 semanas, fizeram, ou não, o uso de semaglutida 2,4 mg mais mudanças no estilo de vida (MEV), a fim de se obter uma perda ponderal satisfatória (Tabela 1). Esses participantes foram randomizados em uma razão 2:1 entre o grupo intervenção (n=1306) e controle (n=655). Dessa forma, a alteração média no peso corporal desde o início até a semana 68 foi de -14,9% no grupo semaglutida em comparação com -2,4% com placebo, para um tratamento estimado diferença de -12,4 pontos percentuais (Figura 2).

Em Rubino (15), todos os 902 pacientes participantes do estudo inicialmente receberam semaglutida subcutânea uma vez por semana. Após 20 semanas (16 semanas de escalonamento de dose; 4 semanas de dose de manutenção), os 803 participantes (89,0%) que atingiram a dose de manutenção de 2,4 mg/semana de semaglutida foram randomizados na razão de 2:1 para 48 semanas de semaglutida subcutânea contínua (n = 535) ou trocado ao placebo (n = 268), mais intervenção no estilo de vida em ambos os grupos (Tabela 1). Sendo assim, com a continuação da semaglutida, peso corporal médio a mudança da semana 20 para a semana 68 foi de -7,9% vs +6,9% com a mudança para placebo (Figura 2).

Em Rubino (16), os 338 participantes foram randomizados na razão de 3:1:3:1 para receber uma vez por semana uma injeção. Sendo divididos em semaglutida, 2,4 mg (escalonamento por 16 semanas; n = 126) ou placebo correspondente, ou uma vez ao dia liraglutida subcutânea, 3,0 mg (escalonamento de 4 semanas; n = 127), ou placebo correspondente, mais dieta e atividade física (Tabela 1). Na semana 68, ao final do tempo preconizado no estudo, a variação média estimada no peso corporal foi -15,8% com semaglutida e -6,4% com liraglutida e a placebo agrupado -1,9% (Figura 2).

Por fim, no estudo de Garvey (17), os 304 participantes foram aleatoriamente divididos na razão de 1:1 entre os grupos semaglutida 2,4 mg (n=152) ou placebo (n=152) para o recebimento de uma injeção subcutânea durante 104 semanas, além de uma intervenção comportamental padronizada, seguida por 7 semanas sem tratamento (Tabela 1). Desse modo, a mudança média no peso corporal desde o início até a semana 104 foi de -15,2% na semaglutida grupo (n = 152) versus -2,6% com placebo (n = 152). (Figura 2).

Figura 2 Alteração Percentual Média no Peso Corporal ao Final dos Estudos



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

Os artigos tiveram várias similaridades nas características básicas e demográficas em seus respectivos participantes. De forma geral, a população dos estudos eram majoritariamente mulheres com idade entre 45 e 51 anos e com obesidade grau I ou II. (Tabela 2)

Tabela 2 Dados Demográficos e Características Clínicas

Autor	Categorias	Idade Média (anos)	Peso Médio Inicial (kg)	IMC Médio Inicial (kg/m ²)	Sexo Homens (%)
O'Neil (12)	Semaglutida 0,05mg (n=103)	47	111,3	39,1	36
	Semaglutida 0,4mg (n=102)	48	113,2	39,9	35
	Placebo (n=136)	46	114,2	40,1	35
Waddeb (13)	Semaglutida 2,4mg (n=407)	46	106,9	38,1	22,6
	Placebo (n=204)	46	103,7	37,8	11,8
Wilding (14)	Semaglutida 2,4mg (n=1306)	46	105,4	37,8	26,9
	Placebo (n=655)	47	105,2	38,0	24
Rubino (15)	Semaglutida 2,4 mg (n=535)	47	96,5	34,5	19,8
	Placebo (n=268)	46	95,4	34,1	23,5
Rubino (16)	Semaglutida 2,4 mg (n=126)	48	102,5	37	19
	Placebo (n=85)	51	108,8	38,8	22,4
Garvey (17)	Semaglutida 2,4 mg (n=152)	47,3	105,6	38,6	19,1
	Placebo (n=152)	47,4	106,5	38,5	25,7

Sobre os efeitos adversos, os estudos definiram os seguintes sintomas como mais comuns ao longo do tratamento farmacológico com a semaglutida: náusea, diarreia, constipação, nasofaringite e vomito. Até 61% dos participantes do grupo semaglutida chegaram a apresentar náusea em Rubino (16), 36% com diarreia em Waddeb (13), 38,9% constipação em Rubino (16), 22,1% nasofaringite em Waddeb

(13) e 30,3% vomito em Garvey (17). De forma, geral o grupo placebo apresentou menor porcentagem desses eventos adversos. (Tabela 3)

Tabela 3 Efeitos Adversos Mais Comuns

Autor	Categorias	Náusea (%)	Diarreia (%)	Constipação (%)	Nasofaringite (%)	Vomito (%)
O'Neil (1)	Semaglutida 0,05mg (n=103)	31	19	13	16	8
	Semaglutida 0,4mg (n=102)	48	38	24	19	18
	Placebo (n=136)	18	12	4	12	4
Waddeb (2)	Semaglutida 2,4mg (n=407)	58,2	36,1	36,9	22,1	27,3
	Placebo (n=204)	22,1	22,1	24,5	24,1	10,8
Wilding (3)	Semaglutida 2,4mg (n=1306)	44,2	31,5	23,4	21,5	24,8
	Placebo (n=655)	17,4	15,9	9,5	20,3	6,6
Rubino (4)	Semaglutida 2,4 mg (n=535)	14	14,4	11,6	10,8	10,3
	Placebo (n=268)	4,9	7,1	6,3	14,6	3,0
Rubino (5)	Semaglutida 2,4 mg (n=126)	61,1	27,8	38,9	7,9	25,4
	Placebo (n=85)	22,4	25,9	23,5	10,6	5,9
Garvey (6)	Semaglutida 2,4 mg (n=152)	53,3	34,9	30,9	15,8	30,3
	Placebo (n=152)	21,7	21,7	11,2	15,1	4,6

Além dos efeitos adversos já citados, foi possível reparar que em ambos os grupos semaglutida ou placebo os participantes reportaram evento adverso em uma porcentagem similar. Por exemplo, em Wilding (14) 89,7% dos participantes do grupo Semaglutida relataram evento adverso, já no grupo placebo 86,4%; em Wadden (13) tivemos maior porcentagem de participantes do grupo placebo (96,1%) relatando

qualquer evento adverso em comparação com ao grupo semaglutida (95,8%) (Tabela 4). Ademais, os eventos aversos de intensidade severa ocorrem na maioria dos estudos em maior proporção no grupo semaglutida. A única exceção foi em Garvey (17), onde 11,8% dos participantes no grupo placebo tiveram eventos aversos de intensidade severa, enquanto cerca de 7,9% dos participantes do grupo semaglutida. Por fim, sobretudo do grupo semaglutida os participantes descontinuaram acompanhamento no estudo por causa de evento adverso (Tabela 4).

Tabela 4 Perfil de Tolerabilidade dos artigos seleccionados

Autor	Categorias	Evento Adverso (%)	Evento averso de intensidade severa (%)	Descontinuação por evento adverso (%)
O'Neil (1)	Semaglutida 0,05mg (n=103)	90	13	7
	Semaglutida 0,4mg (n=102)	96	17	15
	Placebo(n=136)	79	12	3
Wadden (2)	Semaglutida 2,4mg (n=407)	95,8	9,1	5,9
	Placebo (n=204)	96,1	2,9	2,9
Wilding (3)	Semaglutida 2,4mg (n=1306)	89,7	9,8	7
	Placebo (n=655)	86,4	6,4	3,1
Rubino (4)	Semaglutida 2,4mg (n=535)	81,3	7,7	2,4
	Placebo (n=268)	75	5,6	2,2
Rubino (5)	Semaglutida 2,4mg (n=126)	95,2	7,9	3,2
	Placebo (n=85)	95,3	7,1	3,5
Garvey (6)	Semaglutida 2,4mg (n=152)	96,1	7,9	5,9
	Placebo (n=152)	89,5	11,8	4,6

6 DISCUSSÃO

A revisão sistemática abrangeu um conjunto diversificado de estudos que avaliaram a efetividade e segurança da semaglutida na redução de peso em pacientes com obesidade. Os principais resultados obtidos podem ser resumidos com base nas variáveis de interesse que foram investigadas.

A faixa etária dos participantes nos estudos incluídos nessa revisão exibiu uma variação considerável, com a idade média predominantemente situada entre 45 e 53 anos. Esta distribuição refletiu uma amostragem composta principalmente por indivíduos de meia-idade. Essa faixa etária foi selecionada devido à alta prevalência de obesidade e de suas complicações nesse grupo demográfico (18–20). Indivíduos de meia-idade frequentemente enfrentam uma série de desafios relacionados à obesidade, incluindo risco aumentados de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e outros problemas de saúde metabólicos (18–20). Avaliar a eficácia da semaglutida nesse grupo pode ser de grande interesse clínico para mitigar essas preocupações com a saúde. Além disso, a escolha da faixa etária de meia-idade pode ser pragmática. Uma vez que, indivíduos de meia-idade constituem uma parte substancial do custo médico relacionado de comorbidades relacionadas com obesidade (19,21,22).

Adicionalmente, foi notada uma predominância significativa de participantes do sexo feminino em todos os estudos analisados. Em paralelo, em estudos sobre a obesidade observou-se também essa dominância de mulheres (23). Uma possível justificativa para tais achados é de natureza epidemiológica, já que globalmente cerca de 18% das mulheres são consideradas obesas, em comparação com apenas 14% dos homens (24). Além disso, é importante destacar que a discrepância de gênero também foi observada em diversos ensaios clínicos com outras temáticas (25,26), o que constitui uma preocupação metodológica relevante para a validade externa desses estudos (27).

A predominância de estudos nessa revisão que enfocaram pacientes com índice de massa corporal (IMC) indicativo de obesidade grau I e II, pode ser justificada por várias razões plausíveis. Uma dessas razões é a busca por uma população mais homogênea para fins de avaliação específica (28–30). Ao concentrar-se em pacientes com obesidade grau I e II, os estudos podem ter tido a intensão de analisar de maneira mais detalhada os efeitos da semaglutida na perda de peso e na melhoria de

condições de saúde, dentro de uma faixa mais restrita de variações do IMC. Essa abordagem permite uma análise mais precisa e direcionada dos impactos da semaglutida em indivíduos com excesso de peso moderado, sem a influência de fatores externos associados a obesidade mais grave (31,32). Destaca-se ainda, a implementação de critérios de exclusão destinados a evitar a inclusão de pacientes com comorbidades pode ter tido o propósito de diminuir a presença de fatores que poderiam confundir a avaliação dos efeitos específicos da semaglutida (12–17).

Uma avaliação crítica dos efeitos adversos relatados nos estudos incluídos revelou que a semaglutida não está isenta de efeitos colaterais. Náuseas, diarreia, constipação, nasofaringite e vômitos são efeitos colaterais conhecidos e documentados de muitos tratamentos farmacológicos, incluindo agentes para perda de peso (12–17). A semaglutida, como um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), pode influenciar o sistema digestivo e metabólico de maneiras que causem esses sintomas (33,34). A ativação desses receptores pode levar a mudanças na motilidade intestinal e outras respostas gastrointestinais, resultando nos sintomas mencionados. Outra característica marcante foi que placebo apresentou menor porcentagem desses eventos adversos (35–37). Essa diferença pode ser atribuída a uma combinação de fatores, incluindo o efeito placebo, diferenças individuais na sensibilidade, análise e registro de dados rigorosos, amplificação de sintomas relativos e influência das expectativas dos participantes (38).

De maneira abrangente, foi observada uma incidência significativamente elevada de eventos adversos entre os participantes do estudo, excedendo os 80% no grupo tratado com semaglutida, e situando-se na faixa de 75% a 95% no grupo que recebeu placebo (Tabela 3). A observação desses resultados pode ser interpretada à luz da complexidade do panorama clínico e das características do medicamento em estudo. A semaglutida, como qualquer agente farmacológico, pode desencadear respostas variáveis em indivíduos diferentes, o que pode contribuir para a incidência apreciável de eventos adversos em ambos os grupos (35–37). A própria natureza de estudos clínicos pode favorecer a detecção e relato sistemáticos desses eventos, resultando em uma taxa mais elevada do que a experiência cotidiana do paciente em um contexto de uso real (39,40).

No entanto, é importante destacar que a presença de eventos adversos de intensidade severa foi limitada, totalizando menos de 20% em ambos os grupos

(Tabela 4). O fato de que uma parcela relativamente pequena desses eventos foi caracterizada como severa sugere que a maioria dos participantes experimentou efeitos colaterais que foram transitórios, toleráveis e não acarretaram complicações graves (12–17). Essa análise atenua as preocupações em torno da segurança da semaglutida, uma vez que a incidência de eventos adversos graves foi limitada, refletindo um perfil de segurança favorável (35–37).

Adicionalmente, a taxa de interrupção do tratamento devido a eventos adversos foi inferior a 15% nos dois grupos (Tabela 4). Isso indica que, apesar da ocorrência de eventos adversos, a maioria dos participantes conseguiu tolerar os sintomas e continuar o tratamento (35–37). Essa aderência ao tratamento, mesmo em face de eventos adversos, pode indicar que a experiência global do tratamento com semaglutida superou os incômodos temporários associados aos efeitos colaterais durante o período dos estudos (12–17).

O protocolo de posologia consistiu em um escalonamento gradual até atingir a dose de 2,4 mg em todos os estudos analisados. A via de administração predominante foi a subcutânea, limitando a comparação direta com formas de administração oral (12–17). A estratégia de testar a tolerabilidade com escalonamento de dose nos estudos com a semaglutida é justificada por sua capacidade de minimizar efeitos adversos iniciais, aumentar a adesão ao tratamento, identificar a dose tolerada, reduzir riscos e avaliar a tolerância (35–37). Isso demonstra uma abordagem cuidadosa para garantir que os benefícios da medicação sejam alcançados sem comprometer a segurança e a experiência do paciente (33).

Uma das descobertas centrais desta revisão sistemática foi a evidência acumulada da eficácia da semaglutida na promoção da perda de peso em pacientes com obesidade grau I e II, sem outras comorbidades (12–17). Os resultados combinados dos estudos incluídos revelam consistentemente uma redução significativa de peso corporal associada ao tratamento com semaglutida (Figura 2). Embora a magnitude exata da perda de peso possa variar entre os estudos, a tendência geral indica que a semaglutida oferece uma abordagem terapêutica promissora para a redução de peso em indivíduos com excesso de peso ou obesidade (33). Essa consistência nos resultados sugere que a semaglutida pode ser uma ferramenta valiosa no arsenal de tratamento para combater a epidemia global de

obesidade, com potencial para melhorar a saúde e a qualidade de vida de muitos pacientes afetados por essa condição (35–37).

Apesar dos esforços para conduzir uma revisão sistemática rigorosa, é importante reconhecer que essa investigação possui algumas limitações inerentes. Uma das principais limitações reside na homogeneidade das características demográficas dos estudos incluídos. A predominância de participantes do sexo feminino e a faixa etária média concentrada entre 45 e 53 anos podem restringir a generalização dos resultados para outros grupos demográficos, incluindo pacientes mais jovens ou mais idosos e indivíduos do sexo masculino. Além disso, a inclusão de estudos com foco em obesidade grau I e II pode limitar a aplicabilidade dessas conclusões a pacientes com obesidade mais severa (grau III), tornando necessário interpretar os resultados com cautela em contextos clínicos envolvendo esse grupo específico.

Outra limitação a ser considerada é a predominância da via subcutânea de administração da semaglutida nos estudos analisados. A ausência de estudos que investiguem a administração oral da substância dificulta a comparação direta com outras formas de administração, o que pode limitar a amplitude das conclusões em relação a diferentes abordagens terapêuticas.

Além disso, é digno de nota o tempo de seguimento limitado nos estudos analisados. Embora a duração média do tratamento tenha sido de aproximadamente 58 semanas, esse período pode não ser suficiente para avaliar completamente a sustentabilidade dos efeitos da semaglutida a longo prazo. Em doenças crônicas como a obesidade, o acompanhamento a longo prazo é crucial para determinar a manutenção da perda de peso, bem como quaisquer efeitos adversos a longo prazo que possam surgir. Portanto, a generalização dos resultados para além do período de acompanhamento dos estudos deve ser feita com cautela.

É importante mencionar que apesar dos critérios rigorosos de seleção de estudos e da avaliação de risco de viés, a inclusão exclusiva de ensaios clínicos randomizados (ECRs) pode resultar em uma certa limitação na diversidade metodológica. Enquanto os ECRs fornecem uma base sólida para avaliar a relação causal, a exclusão de outros tipos de estudos, como estudos observacionais, pode

influenciar a amplitude das conclusões e a avaliação de aspectos mais abrangentes da eficácia e segurança da semaglutida em cenários do mundo real.

Portanto, a presente investigação enfrenta limitações que podem afetar a generalização dos resultados e a abrangência das conclusões. Uma abordagem cautelosa ao interpretar os resultados em contextos mais amplos, combinada com a consideração das características demográficas específicas dos estudos analisados, é crucial para uma aplicação clínica apropriada das conclusões desta revisão sistemática.

Em resumo, esta revisão sistemática contribui com evidências sólidas para o campo da obesidade, destacando a semaglutida como uma opção terapêutica eficaz para a redução de peso. As conclusões derivadas desta análise têm implicações importantes para a prática clínica, embora sejam recomendadas investigações futuras para avaliar a generalização dos resultados em populações mais amplas e a longo prazo.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática forneceu uma análise abrangente e crítica sobre a efetividade e segurança da semaglutida na redução de peso em pacientes com obesidade. A partir da avaliação de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica, os resultados sustentam a eficácia da semaglutida como uma intervenção terapêutica promissora para a redução de peso em indivíduos com obesidade grau I e II. A associação positiva entre a semaglutida e a perda de peso é corroborada por taxas consistentes de redução de peso observadas em diversos estudos.

A análise cuidadosa dos efeitos adversos revelou a predominância de náuseas, embora administráveis, apontando para a importância da individualização da terapia e da educação do paciente. A avaliação minuciosa da qualidade metodológica dos estudos e a análise de sensibilidade contribuíram para reforçar a confiabilidade das conclusões, garantindo a validade interna dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics [Internet]. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. 2021. Available from: www.frontiersin.org
2. Saúde OP-A da. Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 3]. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>
3. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Vol. 33, *PharmacoEconomics*. 2015. p. 673–89.
4. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, et al. The Obesity Transition: Stages of the global epidemic Europe PMC Funders Group. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):231–40.
5. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract* [Internet]. 2017;29:S3–14. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html>.
6. Ministério da Saúde. Caderno de Atenção Básica - Obesidade. Primeira. 2006. Brasília - DF;
7. Gallwitz B, Giorgino F. Clinical Perspectives on the Use of Subcutaneous and Oral Formulations of Semaglutide [Internet]. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. 2021. Available from: www.frontiersin.org
8. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology*. 2019. p. 155. Available from: www.frontiersin.org
9. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab* [Internet]. 2021;46(September 2020):101090. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101090>
10. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management [Internet]. Vol. 70, *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2022. p. 5–13. Available from: <http://jim.bmj.com/>
11. Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(June):1–11.
12. O’Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2018 Aug;392(10148):637–49.
13. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr;325(14):1403–13.
14. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar;384(11):989–1002.
15. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, 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. *JAMA*. 2021 Apr;325(14):1414–

25.

16. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan;327(2):138–50.
17. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083–91.
18. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:6–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
19. Li Q, Blume SW, Huang JC, Hammer M, Ganz ML. Prevalence and healthcare costs of obesity-related comorbidities: Evidence from an electronic medical records system in the United States. *J Med Econ*. 2015;18(12):1020–8.
20. Cohen JB, Gadde KM. Weight Loss Medications in the Treatment of Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(2):1–16.
21. Hong YR, Huo J, Desai R, Cardel M, Deshmukh AA. Excess Costs and Economic Burden of Obesity-Related Cancers in the United States. *Value Heal* [Internet]. 2019;22(12):1378–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.004>
22. Bomberg E, Birch L, Endenburg N, German AJ, Neilson J, Seligman H, et al. The Financial Costs, Behaviour and Psychology of Obesity: A One Health Analysis [Internet]. Vol. 156, *Journal of Comparative Pathology*. Elsevier Ltd; 2017. p. 310–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.03.007>
23. Johnson-Mann CN, Cupka JS, Ro A, Davidson AE, Armfield BA, Miralles F, et al. A Systematic Review on Participant Diversity in Clinical Trials—Have We Made Progress for the Management of Obesity and Its Metabolic Sequelae in Diet, Drug, and Surgical Trials. *J Racial Ethn Heal Disparities* [Internet]. 2022;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40615-022-01487-0>
24. Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. *World Obesity Atlas 2023*. *World Obes Fed* [Internet]. 2023;(March):5–25. Available from: www.johnclarksondesign.co.uk
25. Lee E, Wen P. Gender and sex disparity in cancer trials. *ESMO Open* [Internet]. 2020;5:e000773. Available from: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000773>
26. Dahal P, Singh-Phulgenda S, Olliaro PL, Guerin PJ. Gender disparity in cases enrolled in clinical trials of visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021;15(3):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009204>
27. Franconi F, Campesi I, Colombo D, Antonini P. Sex-Gender Variable : Methodological. *Cells*. 2019;8:476–88.
28. Felipe Fregni, Illingens BMW. *Critical Thinking in Clinical Research* [Internet]. Oxford University Press. 2018. 699 p. Available from: <https://medium.com/@arifwicaksanaa/pengertian-use-case-a7e576e1b6bf>
29. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a Pesquisa Clínica*. Vol. 4. 2015. 644 p.
30. Fletcher GS. *Epidemiologia Clínica - Elementos Essenciais*. Fletcher GS, editor.

31. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega F, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;#pagerange#. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.003>
32. Pergola G De, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. 2013;2013.
33. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(July).
34. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* [Internet]. 2018;27(4):740–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
35. Gao X, Hua X, Wang X, Xu W, Zhang Y, Shi C, 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. Vol. 13, *Frontiers in Pharmacology*. 2022. p. 1–14.
36. Xie Z, Yang S, Deng W, Li J, Chen J. Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. Vol. 14, *Clinical Epidemiology*. 2022. p. 1463–76.
37. Tan HCQ, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 37, *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. 2022. p. 65–72.
38. Požgain I, Požgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: A mini-review. *Psychiatr Danub*. 2014;26(2):100–7.
39. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron - Clin Pract*. 2010;115(2).
40. Stuckless S, Parfrey PS. Bias in Clinical Research. In 2021. p. 17–34. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-1138-8_2

ANEXO A – CHECKLIST PRISMA

Seção/tópico	N.	Item do checklist
TÍTULO		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
ABSTRACT		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).
MÉTODOS		
Protocolo e registo	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por

		exemplo, I2) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
RESULTADOS		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés entre os estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
FINANCIAMENTO		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex. suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.

ANEXO B – FERRAMENTA REVISADA DE RISCO DE VIÉS COCHRANE PARA ENSAIOS RANDOMIZADOS (ROB2)

Risk of bias assessment

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns

Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
--	--	--

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.3. [If applicable:] If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.6. If <u>N/PN/NI</u> to 2.3, or <u>Y/PY/NI</u> to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / PN / N / NI

4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

ANEXO C – CHECKLIST CONSORT

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial

Section/Topic	Item No	Checklist item
Title and abstract		
	1a	Identification as a randomised trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)
Introduction		
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses
Methods		
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
Randomisation:		
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned

Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)
Discussion		
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence

Other information		
Registration	23	Registration number and name of trial registry
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders