



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**

**CAMPUS CHAPECÓ**

**CURSO DE MEDICINA**

**MAYARA LUÍZA DA SILVA LOPES**

**MIRIAM VITÓRIA RODRIGUES DOS SANTOS**

**EFICÁCIA DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS NA REDUÇÃO DE MASSA  
CORPORAL EM ADULTOS COM SOBREPESO E OBESIDADE: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

**CHAPECÓ**

**2020**

**MAYARA LUÍZA DA SILVA LOPES**

**MIRIAM VITÓRIA RODRIGUES DOS SANTOS**

**EFICÁCIA DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS NA REDUÇÃO DE MASSA  
CORPORAL EM ADULTOS COM SOBREPESO E OBESIDADE: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Artigo resultante do Trabalho de Curso apresentado à  
Universidade Federal da Fronteira Sul como parte dos  
requisitos para obtenção do grau de Médico (a).

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Andréia Machado Cardoso

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Barbosa Leiria

**CHAPECÓ**

**2020**

MAYARA LUÍZA DA SILVA LOPES

MIRIAM VITÓRIA RODRIGUES DOS SANTOS

**EFICÁCIA DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS NA REDUÇÃO DE  
MASSA CORPORAL EM ADULTOS COM SOBREPESO E OBESIDADE: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Trabalho de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação no respectivo componente da grade do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - *campus* Chapecó.

Orientadora: **Prof.<sup>a</sup>. Dra Andréia Machado Cardoso**

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 26/11/2020

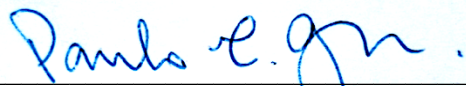
BANCA EXAMINADORA



Prof.<sup>a</sup>) Dra Andréia Machado Cardoso (UFFS/Chapecó)  
Presidente e Orientadora



Prof. Leonardo Barbosa Leiria (UFFS/Chapecó)  
Coorientador e membro da Banca Avaliadora



Prof Dr Paulo Henrique de Araújo Guerra (UFFS/Chapecó)  
Membro da Banca Avaliadora



Médico Especialista Thales Rossatto (Hospital de Trindade do Sul/RS).  
Membro da Banca Avaliadora

**EFICÁCIA DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS NA REDUÇÃO DE MASSA CORPORAL EM ADULTOS COM SOBREPESO E OBESIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META- ANÁLISE**

**AUTORES:** Mayara Luíza da Silva Lopes (a), Miriam Vitória Rodrigues dos Santos (a), Leoni Terezinha Zenevich (b), Leonardo Barbosa Leiria (c), Andréia Machado Cardoso (c)

(a) Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Medicina, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

(b) Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

(c) Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

Correspondências para: Andréia Machado Cardoso, Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Medicina, campus Chapecó, Chapecó, Santa Catarina, CEP 89802-112, Brasil, Tel.: +55 (49) 99961-1000; e-mail: [andreia.cardoso@uffs.edu.br](mailto:andreia.cardoso@uffs.edu.br)

Periódico para o qual o manuscrito será submetido: Obesity Reviews

Contagem de palavras do manuscrito: 4701

Número de tabelas: 04

Número de figuras: 10

## RESUMO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos, com 18 anos ou mais, estavam com sobrepeso, sendo 650 milhões destes com obesidade. Assim, estratégias eficientes de tratamento são necessárias para o controle dessas condições, sendo a terapia medicamentosa indicada em alguns casos. Na literatura, há uma carência de estudos que compare a eficácia de diferentes tipos de fármacos no tratamento da obesidade. Logo, esta revisão sistemática com meta-análise visou comparar a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no sobrepeso e na obesidade sobre a redução da massa corporal e os efeitos adversos, sendo eles: orlistate, sibutramina, liraglutida, semaglutida, fentermina-topiramato e naltrexona-bupropiona. Foi realizada uma busca de estudos nas bases de dados do NCBI Pubmed/Medline Pubmed, Embase e Scopus, sendo incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR). Foram selecionados estudos publicados entre 2010 e agosto de 2020, que tivessem período de seguimento maior ou igual a um ano, participantes  $\geq 18$  anos e com índice de massa corpórea  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Quatorze ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo foram incluídos, totalizando um número de 15.447 participantes. Foram agrupados dados dos estudos de incidência observada de no mínimo 5% de redução de peso com os tratamentos e placebo. A meta-análise demonstrou chance maior na perda de pelo menos 5% de peso nos pacientes que fizeram uso de liraglutida em comparação com o placebo, com *odds ratio* de 2,60 (Intervalo de confiança de 95%, 1,26-5,42; P<0,05). Em relação aos efeitos adversos, as intervenções farmacológicas apresentaram taxas maiores de eventos do trato gastrointestinal em comparação com placebo. Por fim, embora a liraglutida tenha demonstrado resultados estatisticamente significativos para maior redução de massa corporal, mais estudos são necessários para definir a eficácia entre os diferentes fármacos na perda de peso.

**Registro do estudo:** ID Prospero: CRD42020196957

**Palavras-chave:** obesidade; sobrepeso; manejo da obesidade; tratamento farmacológico

## ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), in 2016, more than 1.9 billion adults, aged 18 and over, were overweight, 650 million of whom were obese. Thus, efficient treatment strategies are necessary to control these conditions, with drug therapy being indicated in some cases. In the literature, there is a lack of studies that compare the efficacy of different types of drugs in the treatment of obesity. Therefore, this systematic review with meta-analysis aimed to compare the efficacy of different pharmacological treatments on the reduction of body mass and the adverse effects on overweight and obesity, namely: orlistat, sibutramine, liraglutide, semaglutide, phentermine-topiramate and naltrexone- bupropion. A search for studies was carried out in the NCBI Pubmed / Medline Pubmed, Embase and Scopus databases, including randomized controlled clinical trials (RCT). Studies published between 2010 and August 2020 were selected, with a follow-up period greater than or equal to one year, participants  $\geq 18$  years and with a body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Fourteen randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials were included, totaling 15,447 participants. Data from studies of observed incidence of at least 5% weight reduction with treatments and placebo were grouped. The meta-analysis demonstrated a greater chance of losing at least 5% of weight in patients who used liraglutide compared to placebo, with an odds ratio of 2.60 (95% confidence interval, 1.26-5.42; P <0.05). Regarding adverse effects, pharmacological interventions showed higher rates of gastrointestinal tract events compared to placebo. Finally, although liraglutide has shown statistically significant results for greater reduction in body mass, further studies are needed to define drug associations with weight loss.

**Study registration:** Prospero ID: CRD42020196957

**Key-words:** Obesity; overweight; obesity management; drug treatment

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	<b>07</b>
<b>2. Objetivo</b>	<b>09</b>
<b>3. Métodos</b>	<b>09</b>
3.1 Estratégia de pesquisa	09
3.2 Seleção, critérios de inclusão e exclusão de estudos	10
3.3 Extração de dados	10
3.4 Avaliação de viés dos estudos incluídos	11
3.5 Análise de dados	11
<b>4. Resultados</b>	<b>12</b>
4.1 Resultados da busca	12
4.2 Características dos estudos incluídos	12
4.3 Qualidade dos estudos incluídos	13
4.4 Meta-análise direta para perda de peso	13
4.5 Análise de <i>Network</i> da Perda de peso	13
4.5.1 Comparação farmacológica com placebo do dado de perda de peso $\geq 5\%$	13
4.5.2 Comparação do dado de perda de peso $\geq 5\%$ entre os fármacos	14
4.6 Efeitos adversos	14
<b>5. Discussão</b>	<b>15</b>
<b>6. Conclusões</b>	<b>19</b>
<b>7. Referências</b>	<b>20</b>
<b>8. Tabelas e figuras</b>	<b>26</b>

## 1. Introdução

A obesidade é uma doença definida pela OMS como sendo um acúmulo anormal ou excessivo de gordura, a qual apresenta risco à saúde (WHO, 2000). Sua etiologia é advinda de causas ambientais, genéticas e endocrinológicas, possuindo o desbalanço energético a longo prazo, caracterizado pelo aumento do consumo energético e/ou com redução do seu gasto, como fator principal comum (BLÜHER, 2019; CONWAY; RENE, 2004). Ela é comumente diagnosticada pelo índice de massa corporal (IMC), calculado dividindo-se o peso do indivíduo pela sua altura elevada ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Para ser considerada acima do peso ou com obesidade, é necessário que a pessoa tenha um  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  e  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  respectivamente (NISSEN *et al.*, 2012). Além disso, essa condição está mais associada ao aumento da morbimortalidade, principalmente devido à sua maior relação com doenças específicas associadas a ela, como as cardiovasculares, as respiratórias, as osteoarticulares, a hipertensão, o diabetes mellitus tipo 2, a depressão e alguns tipos de câncer (GADDE *et al.*, 2018; LUPPINO *et al.*, 2010; GUH *et al.*, 2009; SALIMAN *et al.*, 2008).

Sua prevalência tem crescido rapidamente, sendo considerada uma epidemia global de difícil controle (HUANG *et al.*, 2016). Em 2016, de acordo com a OMS, mais de 1,9 bilhão de adultos, com 18 anos ou mais, estavam com sobrepeso, com mais de 650 milhões destes com obesidade. No Brasil, a tendência mundial de sobrepeso e obesidade é seguida, configurando-os como um dos problemas mais desafiadores da saúde pública no país (RIBEIRO *et al.*, 2016). Conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), entre os anos de 2002-2003 a 2019, o número de casos de pessoas com obesidade mais que dobrou no país, passando de 9,6% na população masculina e 14,5% na feminina para 22,8% e 30,2% em 2019, respectivamente (BRASIL, 2020).

Ainda, coligado à atual condição da pandemia da COVID-19, o *lockdown*, ao passo que teve um efeito bem-sucedido em alguns países para conter a transmissão do novo coronavírus, por outro lado, trouxe consequências negativas graves para a saúde, por meio da deterioração combinada das condições socioeconômicas, da segurança psicológica e dos processos metabólicos (CLEMMENSEN *et al.*, 2020). Além disso, a realização de cirurgias bariátricas também foi prejudicada, mostrando, mais uma vez, o retrocesso o qual a pandemia da COVID-19 está acarretando no campo da obesidade e suas associações (RUBINO *et al.*, 2020). Neste ritmo, a prevalência da obesidade e o consequente aumento do IMC tendem a elevar-se, assim como suas complicações e a mortalidade decorrente das doenças associadas a ela, uma vez que



o manejo clínico e medidas protetivas, como as práticas físicas, tornaram-se mais comprometidos durante este período (KATSOULIS *et al.*, 2020; ROGERS *et al.*, 2020).

Além disso, hábitos de vida não saudáveis, como o consumo cada vez maior de alimentos industrializados e atividade física insuficiente são fatores fortemente envolvidos no desenvolvimento da doença, sendo a modificação do estilo de vida fundamental para o controle da obesidade. Porém, muitos indivíduos não obtêm benefícios significativos e duradouros pela dificuldade em aderir a hábitos mais saudáveis, devido à adaptação fisiológica e neuro-hormonal do corpo em resposta à perda de peso (CONWAY; RENE, 2004). Existem diferentes métodos terapêuticos disponíveis para o uso em pacientes acima do peso, sendo o aconselhamento clínico e a modificação do estilo de vida o tratamento de primeira linha para emagrecer (ABESO, 2016; DAUBRESSE; ALEXANDER, 2015). Para pessoas de IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> com comorbidades, IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou que não conseguem atingir a meta de emagrecimento após dieta, prática de exercícios físicos e mudanças comportamentais, a terapia farmacológica é indicada (ABESO, 2016; PACCOSI *et al.*, 2020).

Em relação ao tratamento com fármacos, não existe consenso sobre os diferentes agentes para perda de peso disponíveis, devendo a escolha terapêutica basear-se na magnitude do problema e na presença de complicações associadas (ABESO, 2016). Nos casos em que as intervenções medicamentosas padronizadas para obesidade se mostrem ineficazes, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) prevê, na presença de evidência de benefício, a prescrição “*off label*” de medicações fora dos limites de sua bula (ABESO, 2016). Com o objetivo de detectar métodos eficientes para o tratamento de sobrepeso e obesidade, uma quantidade escassa de revisões sistemáticas e meta-análises sobre o tema foram realizadas e podem ser encontradas na literatura (KHERA *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2005), sendo a última publicada há aproximadamente 5 anos. Assim, vê-se necessário a incorporação dos resultados de novos ensaios clínicos realizados, possibilitando atualização sobre essa questão.

Este estudo aborda seis importantes opções farmacológicas utilizadas no tratamento da obesidade em todo o mundo, sendo estes: orlistate, sibutramina, liraglutida, semaglutida, fentermina-topiramato e naltrexona-bupropiona. No Brasil, a liraglutida, orlistate e sibutramina são fármacos aprovados para a perda de peso em pacientes com obesidade. No entanto, fármacos prescritos em “*off label*” estão sendo utilizados para a promoção da perda de peso em pacientes no Brasil, principalmente pelas poucas opções de tratamento para a doença (ABESO, 2016). A Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) recomenda a prescrição preferencial dos medicamentos aprovados para a obesidade

(ZAROS, 2018). A semaglutida, análogo de GLP-1 (*glucagon like peptide-1*), é um fármaco aprovado para o tratamento do diabetes, mas com estudos atuais indicando uma ação promissora no tratamento da obesidade (O'NEIL *et al.*, 2018). Nos Estados Unidos, as combinações de naltrexona-bupropiona e de fentermina-topiramato, utilizadas como agentes “*off label*” no Brasil, possuem indicação em bula para tratamento da obesidade pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (KHERA *et al.*, 2016).

## 2. Objetivo

Até o atual momento, uma quantidade reduzida e relativamente ultrapassada de revisões sistemáticas com meta-análise, que identifique a eficácia da terapia medicamentosa para perda de peso em indivíduos com obesidade e sobrepeso, foi realizada. O presente estudo objetiva comparar a efetividade de alguns métodos farmacológicos para redução da massa corporal em adultos com sobrepeso e obesidade, sendo eles: orlistate, sibutramina, liraglutida, semaglutida, fentermina-topiramato e naltrexona-bupropiona, contribuindo assim, com uma nova análise dentro desta perspectiva. Dessa forma, essa revisão sistemática com meta-análise busca elucidar os potenciais dos agentes farmacológicos na redução da massa corporal, fornecendo mais um parâmetro que possa auxiliar na decisão clínica para melhorar a qualidade de vida e a saúde desses pacientes.

## 3. Métodos

### 3.1 Estratégia de pesquisa

Essa revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e Instituto Cochrane e registrada no *International Prospective Register of systematic reviews* (PROSPERO) sob identificador nº CRD42020196957. Foi realizada uma busca minuciosa da literatura por dois investigadores independentes nos bancos de dados PubMed/MEDLINE, Embase e Scopus, durante o mês de agosto de 2020, visando encontrar estudos relevantes que analisassem a eficácia farmacológica dos seguintes fármacos para perda de peso: orlistate, sibutramina, liraglutida, semaglutida, fentermina-topiramato e naltrexona-bupropiona. Os descritores utilizados como estratégia de busca foram: *sibutramine OR orlistat OR liraglutide OR*

*semaglutide* OR *phentermine* *topiramate* OR *naltrexone* *bupropion* AND *obesity* no Medline/PUBMED e no Scopus e '*sibutramine*' OR '*tetrahydrolipstatin*' OR '*liraglutide*' OR '*semaglutide*' OR '*phentermine plus topiramate*' OR '*amfebutamone plus naltrexone*' AND '*obesity*' no Embase, de acordo com o *Medical Subjects Headings* (MESH) e *Embase Subject Headings* (EMTREE), respectivamente (ver tabela 1).

### 3.2 Seleção, critérios de inclusão e exclusão de estudos

O período de pesquisa incluiu apenas estudos publicados a partir de janeiro de 2010 até agosto de 2020 em língua inglesa. Os tipos de estudos incluídos foram ECR, com seguimento de pelo menos um ano, utilizando como agentes de perda de massa corporal em humanos a sibutramina ou orlistate ou liraglutida ou semaglutida ou fentermina-topiramato ou naltrexona-bupropiona em comparação entre si ou com placebo. Foram incluídos, também, estudos apenas com pessoas com idade mínima de 18 anos, que se encontrassem em sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ou em obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e com ou sem comorbidades associadas ao peso.

Foram excluídos os estudos em que a população não fosse adulta (< 18 anos), nem com sobrepeso ou obesidade, os que avaliassem o uso farmacológico após cirurgia bariátrica, ensaios que comparassem componentes individuais dos fármacos utilizados em combinação (como a naltrexona-bupropiona e a fentermina-topiramato), que não comparassem intervenções de interesse para a redução e/ou manutenção da massa, os que fossem análises de subgrupos de estudos randomizados publicados já incluídos, que tivessem um número total de participantes menor que 100 indivíduos, estudos sem grupo controle, com período de seguimento inferior há um ano, artigos anteriores à 2010, os retratados, os que não fornecessem resultados para o desfecho primário dessa revisão sistemática e aqueles que realizassem o estudo baseado em uma população específica (como, por exemplo, pacientes com síndrome dos ovários policísticos, ou com esteatose hepática não alcoólica).

### 3.3 Extração de dados

Dois pesquisadores independentes fizeram a seleção dos artigos de forma autônoma, baseando-se nos critérios de inclusão e exclusão, tendo as discordâncias resolvidas por consenso e/ou por meio de um terceiro investigador. A primeira seleção de artigos foi salva por ambos os pesquisadores e acrescidas ao programa Rayyan para posterior filtragem dos estudos.

Após a seleção definitiva, os pesquisadores ficaram responsáveis pela leitura integral dos textos, a fim de extrair os seguintes parâmetros: autor/data, *Digital Object Identifier* (DOI),

desenho do estudo, tamanho da amostra total, dos subgrupos e o caráter estatístico (exemplo: dados em intention-to-treat (ITT)), características da amostra (por exemplo, idade, % sexo feminino, etnia, critérios de inclusão), dados de cointervenção (práticas de atividades física e dieta), valores iniciais e finais ou valor da perda alcançada de IMC, circunferência abdominal e peso. Além disso, para elaboração do desfecho primário, foram extraídos os dados de perda de pelo menos 5% do peso após a intervenção. Os desfechos secundários basearam-se nos aspectos dos efeitos adversos. Esses dados de frequência de efeitos adversos nos estudos foram extraídos levando em consideração os grupos de doses mais elevadas nos estudos e/ou que correspondem as doses mais eficazes aprovadas pelo FDA: liraglutida 3,0 mg, fentermina-topiramato 15/92 mg, naltrexona-bupropiona 32/360 mg, orlistate 120 mg e semaglutida 0,4 mg.

### 3.4 Avaliação de viés dos estudos incluídos

Para avaliar a qualidade das evidências dos estudos incluídos, foi utilizado o critério *Cochrane Risk of Bias Tool*. Nessa tabela são contidos sete domínios, sendo estes: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de viés. Este instrumento fornece uma avaliação geral dos estudos incluídos, permitindo-os ser classificados como baixo risco de viés, risco de viés incerto e alto risco de viés. O viés de publicação foi estimado utilizando-se a distribuição dos estudos no *Funnel plot* e o teste de regressão de Egger de distribuição de vieses utilizando-se o programa STATA SE 16.0.

### 3.5 Análise de dados

A meta-análise direta e *Network* foram conduzidas através do modelo de efeitos fixos e efeitos aleatórios estimados pelo *odds ratio* (OR) com um intervalo de confiança de 95% para os estudos de heterogeneidade, utilizando a estatística de  $I^2$  com  $P < 0,05$ . A meta-análise direta foi realizada pelo programa RevMan 5.0 (*Cochrane Institute*). A *Network* de comparações múltiplas de análise Bayesiana de efeitos fixos e aleatórios de interação direta e indireta (estimada pelas cadeias de Markov) entre os diferentes tratamentos e o placebo foi realizada utilizando-se o programa CINEMA 2.0 (*Cochrane Institute*) e confirmados pelo programa STATA 16.0. Os gráficos de frequências dos efeitos adversos dos estudos foram baseados na

proporção da incidência dos efeitos adversos extraídos dos artigos selecionados, sua mediana e intervalos e foram realizados utilizando o programa Graph Pad Prism 8.0.

## **4. Resultados**

### **4.1 Resultados da busca**

Foi encontrado um total de 1.645 estudos, sendo 404 do PubMed, 758 do Embase e 483 do Scopus. Desse total, 1.325 foram excluídos devido ao título e resumo não serem relevantes ou por serem duplicados. Após, os 320 estudos restantes foram retidos para avaliação de elegibilidade com base na leitura do resumo, seguidos por uma exclusão de 263, os quais não atendiam aos critérios de inclusão desta revisão. Restaram 57 estudos, os quais passaram por mais uma filtração rigorosa final, com leitura integral do texto. Finalmente, 14 artigos foram incluídos definitivamente na presente revisão. A alocação, bem como maiores detalhes da seleção dos estudos pode ser melhor visualizada no fluxograma da figura 1.

### **4.2 Características dos estudos incluídos**

Os estudos selecionados contemplam um total de 15.447 participantes. A mediana da idade média dos pacientes é de 47 anos, sendo 76,5% da amostra composta por mulheres. Em relação ao peso corporal basal médio, a mediana foi de 106,2 kg e a mediana do IMC basal médio foi de 37 kg/m<sup>2</sup>. Os estudos selecionados foram realizados em diferentes países, envolvendo diferentes continentes, como Europa, América do Norte, América do Sul, Ásia, África e Oceania (Austrália), porém, a população predominante deste estudo foi composta por brancos, com nacionalidade americana ou europeia. Todos os estudos são do tipo ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Além da intervenção, quase todos os participantes receberam orientações sobre mudanças do estilo de vida, sendo incentivados a realizarem uma dieta com déficit de aproximadamente 500 kcal por dia e/ou  $\geq 150$  minutos por semana de atividade física, principalmente caminhada. Contudo, não houve controle seguro sobre a realização dessas cointervenções. Os participantes de 2 ensaios receberam terapia comportamental intensiva. Um resumo detalhado das características dos estudos está descrito nas tabelas 2 e 3.

Apenas dois estudos compararam entre si a eficácia de duas medicações para o tratamento do sobrepeso e da obesidade, sendo que todos os 14 compararam pelo menos uma intervenção farmacológica com placebo. Sete estudos comparam a eficácia da intervenção de

liraglutida 3,0 mg versus placebo; um de orlistate 120 mg versus placebo; um de semaglutida 0,4 mg com fase de escalonamento rápida (FE) versus placebo; quatro de naltrexona-bupropiona 32 mg/360 mg versus placebo; três de fentermina-topiramato 15 mg/92 mg versus placebo; um de liraglutida 3,0 mg vs orlistate 120 mg e um de semaglutida 0,4 mg versus liraglutida 3,0 mg. Não foram encontrados estudos que seguissem os critérios de inclusão com a sibutramina. Sete estudos compararam diferentes doses de um mesmo fármaco, porém, para a análise, a dose selecionada foi a mais eficaz aprovada pelo FDA, sendo orlistate 120 mg três vezes ao dia; naltrexona-bupropiona 32 mg/360 mg duas vezes ao dia; fentermina-topiramato 15 mg/92 mg uma vez ao dia; e liraglutida 3,0 mg por injeção subcutânea diariamente. Para semaglutida foi selecionada a maior dose apresentada, sendo ela a de 0,4 mg com fase de escalonamento rápida.

### 4.3 Qualidade dos estudos incluídos

Os artigos elegíveis foram considerados como tendo metodologia satisfatória de acordo com a ferramenta de avaliação crítica *Cochrane Risk of Bias* (figura 2A e 2B). Além disso, o viés de publicação pela regressão de Egger e pela simetria dos dados pelo *funnel-plot*, sugerem baixo viés de publicação (SE 4,01; T=4,6; P= 0,00004) (figura 3).

### 4.4 Meta-análise direta para perda de peso

Os resultados da meta-análise direta são demonstrados nas figuras 4 e 5. As impressões conjuntas das intervenções realizadas nos 14 ensaios clínicos randomizados viabilizadas pela meta-análise direta demonstram um efeito significativo no aumento da proporção de redução de pelo menos 5% da massa corpórea em relação ao placebo (OR 2,209; IC 95% 1,933-2,534). Além disso, a análise individual da liraglutida também apresentou um efeito semelhante (OR 2,202; IC 95% 1,801-2,692). Os dados encontrados na meta-análise direta estão de acordo com os resultados encontrados na análise da *Network*.

### 4.5 Análise de *Network* da Perda de peso

#### 4.5.1 Comparação farmacológica com placebo do dado de perda de peso $\geq 5\%$

A variância estimada entre os estudos não foi estatisticamente significativa (p=0,909). Em comparação ao placebo, os resultados encontrados relacionados ao aumento da frequência de incidência de indivíduos que apresentaram uma redução de peso  $\geq 5\%$  demonstraram um efeito significativo para liraglutida (OR 2,60; IC 95%, 1,26-5,42) e semaglutida (OR 0,03;

IC95% 0,005-0,19) em relação ao placebo. As demais intervenções farmacológicas não apresentaram resultados significativos ( $P>0,05$ ). Assim, dentre as intervenções, apenas a liraglutida, apresentou uma maior chance de proporcionar redução de pelo menos 5% do peso, enquanto a semaglutida demonstrou chance menor de perda de peso, configurando uma baixa associação para um mínimo de 5% de perda de peso. Os resultados da meta-análise de *Network* estão representados nas figuras 6 e 7. A liraglutida, em comparação ao placebo, foi associada a uma taxa média amostral de 58,68% em alcançar perda de pelo menos 5% do peso na população estudada, enquanto que uma taxa de 72%, 52,35%, 44% e 90% foi associada com o uso da fentermina-topiramato, naltrexona-bupropiona, orlistate e semaglutida respectivamente, ressaltando-se que os valores das duas últimas drogas são referentes a apenas um estudo de cada.

#### 4.5.2 Comparação do dado de perda de peso $\geq 5\%$ entre os fármacos

Em relação à comparação da eficácia farmacológica entre os diferentes tratamentos empregados nos estudos, a semaglutida comparada com outros fármacos apresentou um pequeno efeito, que se mostrou com uma menor chance na proporção de redução de perda de peso. Em comparação com fentermina-topiramato, semaglutida apresentou OR 0,068 (IC 95%, 0,008-0,591); com naltrexona-bupropiona OR 0,063 (IC 95%, 0,008-0,510); com liraglutida OR 0,0812 (IC 95%, 0,013-0,518); e com orlistate OR 0,036 (IC 95%, 0,003-0,437).

## 4.6 Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos relatados nos estudos foram relacionados ao sistema gastrointestinal e respiratório, incluindo principalmente náuseas, vômitos, dor abdominal, flatulência, diarreia, constipação. Outros efeitos indesejáveis foram relatados em menor número, como alterações comportamentais, neurológicas e urinárias (ver tabela 4). Em detrimento disso foram categorizados os efeitos adversos em alterações intestinais (flatulência, fezes oleosas, diarreia, urgência fecal e gastroenterite); alterações comportamentais (ansiedade, depressão, irritabilidade, insônia); alterações respiratórias (nasofaringite, sinusite, bronquite, gripe, tosse); náusea ou vômito; fadiga; boca seca, alterações neurológicas (tontura, dor de cabeça, visão embaçada, zumbido, perturbação da atenção, parestesia); alterações urinárias (infecção do trato urinário); dor (artralgia, mialgia) e hipertensão. Em comparação ao placebo houve uma maior frequência estatisticamente significativa para alterações intestinais, alterações

comportamentais, náusea ou vômito ( $P < 0,001$ ), fadiga, boca seca ( $P < 0,05$ ) tanto para o tratamento com liraglutida quanto com todos os tratamentos em conjunto. O tratamento com liraglutida também apresentou uma maior frequência de efeitos adversos que o placebo para alterações urinárias ( $P < 0,05$ ). Com relação aos efeitos adversos em comparação entre liraglutida com todos os tratamentos não houve diferença estatisticamente significativa (ver figuras 8A e 8B).

## 5. Discussão

No presente estudo, evidências dos 14 ensaios clínicos randomizados, os quais totalizaram 15.447 participantes com sobrepeso e obesidade, foram associadas para comparar a relação de cada droga com a perda de peso relativa e efeitos adversos. Com pelo menos 52 semanas de tratamento, apenas a liraglutida, um análogo sintético do hormônio GLP-1, com ação na redução do peso pelo retardo do esvaziamento gástrico e ação sacietógena central (FLINT *et al.*, 2001), demonstrou associação com maiores chances de perda de pelo menos 5% da massa corporal em comparação com placebo, com confiança estatística significativa. Ao comparar a razão de chances na perda de peso dos fármacos entre si, o orlistate, liraglutida, naltrexona-bupropiona e fentermina-topiramato se apresentaram mais eficazes do que semaglutida. Além disso, em relação à presença de efeitos adversos intestinais (como flatulência e diarreia), êmese e náuseas, as intervenções farmacológicas demonstraram maior associação que o placebo.

Como mencionado previamente, a análise estatística mostrou a liraglutida como a principal droga associada à perda de peso em relação ao placebo, contrapondo os achados da meta-análise de Khera e colaboradores (2016), uma vez que essa evidencia a combinação fentermina-topiramato de 15/92 mg como a principal droga associada à perda de pelo menos 5% de peso, apresentando um OR de 9,22 (95% IC, 6,63-12,85), enquanto que a liraglutida, aparece como a segunda opção mais eficaz, com um OR 5,54 (95% IC, 4,16-7,78). As causas para essa divergência podem ocorrer pelo fato deste último fármaco ser uma droga mais nova, visto que foi autorizada pelo FDA em 2010 e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2009, o que reflete na diferença da quantidade de estudos disponíveis e analisados entre a presente meta-análise com aquela citada inicialmente. Infere-se, assim, que a liraglutida é um fármaco relativamente novo no campo do tratamento da obesidade, assim como a semaglutida, a qual está aprovada para o tratamento do diabetes desde 2017 pelo FDA e 2018 pela EMA, contudo ela vem se apresentando como um fármaco promissor no tratamento da obesidade. Somado isso



ao fato da meta-análise de Khera *et al.* (2016) ter incluído ensaios anteriores a 2010, fornecendo resultados mais antigos de algumas das drogas analisadas na presente revisão, decidiu-se que abranger uma data cujos estudos mais novos sejam dispostos e com novos fármacos estabelecidos, seria uma forma de contribuir na atualização da escolha clínica das atuais drogas para o uso no tratamento farmacológico da obesidade.

Além disso, embora os resultados de nosso estudo indiquem a semaglutida como a droga menos eficaz, este fato pode ser ocasionado devido à escassa quantidade de estudos e ao número amostral pouco significativo encontrado. Uma análise individualizada do estudo em questão, de O'Neil e colaboradores (2018), apresenta a semaglutida, em especial doses mais elevadas, como a de 0,4 mg, como uma droga superior à liraglutida 3,0 mg para perda de peso. Dessa forma, mais estudos que evidenciem sua efetividade fazem-se necessários, visto que outros indicam ela como uma droga promissora no tratamento da obesidade (CHRISTOU *et al.*, 2019; O'NEIL *et al.*, 2018).

A obesidade é uma das principais preocupações com a saúde em nível mundial, sendo a modificação do estilo de vida a base do seu tratamento (GADDE *et al.*, 2018). Segundo Mancini e Halpern (2002), para o seu tratamento é necessário primeiramente orientação de uma dieta hipocalórica, aumento na realização de atividade física e técnicas de modificação comportamental, sendo o tratamento farmacológico só justificado em conjunção com essas orientações de mudanças de hábitos. Nessa meta-análise, todos os participantes que receberam intervenções farmacológicas para a perda de massa foram informados sobre a relevância da modificação comportamental, incluindo incentivo a adequações na dieta e/ou realização de atividade física. Porém, a implementação e adesão dessas medidas pelos participantes dos ensaios clínicos não foram rotineiramente controladas, e sua associação com a eficácia das intervenções farmacológicas não foi muito bem elucidada, sendo este fato considerado uma limitação importante encontrada em todos os 14 ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

No que tange à sibutramina, embora outros estudos comprovem sua eficácia farmacológica (ARTERBURN *et al.*, 2004; LI *et al.*, 2005; JAMES *et al.*, 2010), o mesmo não pôde ser ponderado neste, visto a ausência de artigos sobre essa droga que permeassem os critérios de inclusão e de exclusão da presente revisão sistemática durante a busca nas bases de dados. A ausência de novos estudos sobre este fármaco pode ocorrer pelo motivo de outros fármacos serem mais seguros, visto que a sibutramina, segundo estudo SCOUT, está associada a um risco cardiovascular maior (infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatais),

principalmente em indivíduos que já tinham doença cardiovascular prévia (JAMES *et al.*, 2010). O motivo para tê-lo acrescido à presente revisão no entanto, se deu porque no Brasil seu uso é permitido, baseado no fato de que não houve aumento da mortalidade no estudo SCOUT e que nos pacientes sem doença cardiovascular estabelecida, a sibutramina não pareceu aumentar riscos de complicações (ABESO, 2016; JAMES *et al.*, 2000). Assim, seu uso ainda estaria indicado em pacientes com obesidade e diabetes sem antecedentes de doença cardiovascular ou cerebrovascular e com hipertensão arterial controlada (ABESO, 2016). Dessa forma, seu uso com parcimônia e levando em consideração o perfil do paciente, deve ser considerado na hora de prescrevê-lo.

Em relação aos efeitos adversos, estudos indicam que eles são mais proeminentes no tratamento farmacológico, principalmente os gastrointestinais na liraglutida e no orlistate (SEO, 2020; KHERA *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2013), corroborando os dados inferidos nos resultados da presente revisão. Especificamente a liraglutida, ela se apresenta como a droga mais relacionada a efeitos gastrointestinais, em especial vômitos, náusea, constipação e diarreia (WAJCBERG *et al.*, 2010; SEO, 2020). Assim, deve-se levar em consideração que repercussões adversas podem estar associadas a maiores taxas de desistência dos participantes nos estudos clínicos. Na meta-análise de Khera *et al.* (2016), por exemplo, a liraglutida foi associada a maiores taxas de descontinuação devido a eventos adversos. Logo, mesmo ela demonstrando maior chance de redução no peso no presente estudo, é ideal que a escolha do fármaco considere também outros fatores que levem em conta a adesão do paciente ao tratamento.

Não há um fármaco universal padrão para o tratamento da obesidade, mas sim uma escolha individualizada para o sucesso da terapêutica. Em pessoas com diabetes, por exemplo, a liraglutida pode ser o agente antiobesidade mais apropriado, uma vez que está correlacionada à redução dos níveis de glicose pelo aumento da secreção de insulina (DAVIES *et al.*, 2015). Já pessoas com obesidade e depressão podem se beneficiar do tratamento com naltrexona-bupropiona, enquanto pacientes dependentes crônicos de álcool ou opiáceos podem desenvolver complicações neuropsiquiátricas pelo uso dessa combinação farmacológica (YANOVSKI; YANOVSKI, 2014; KHERA, 2016). Em mulheres com obesidade e em idade reprodutiva, caso seja escolhido fentermina-topiramato para o tratamento, é necessário que testes de gravidez sejam realizados mensalmente pelo risco teratogênico (YANOVSKI; YANOVSKI, 2014).

Dessa forma, a reflexão prevalecente é que a individualidade da pessoa com obesidade submetida a tratamento farmacológico seja levada em consideração, não se esquecendo das particularidades de cada fármaco, nos quais o risco e benefício devem ser bem estabelecidos. Assim, antes de se retirar algum fármaco antiobesidade de circulação, deve-se levar em consideração a população que ainda poderá ser beneficiada pelo seu uso, caso polêmico da sibutramina, o qual teve seu uso proibido por órgãos como FDA e EMA, mas se vê permitida por outras agências, pelo fato de seu uso ainda estar acompanhado de um benefício maior em indivíduos sem risco cardiovascular estabelecido (ABESO, 2016). Assim, caso algum agente farmacológico venha a ser proibido até como último recurso no tratamento da obesidade, como a sibutramina, outras drogas também podem correr o risco de serem retiradas de circulação por causarem efeitos adversos polêmicos, podendo ter seu benefício velado a indivíduos que poderiam usufruí-lo.

Esta revisão sistemática com meta-análise possui algumas limitações, entre elas o fato de alguns dos dados analisados se basear em resultados de estudos que perduraram por 2 ou 3 anos, enquanto que a maioria das outras análises se deu em estudos com um ano, fato qual pode levar a divergências no resultado da eficácia na perda de peso conforme o tempo. Embora dois estudos tenham comparado diretamente duas opções de tratamento, por não existir um fármaco padronizado para a perda de peso, a maioria dos estudos faz comparações com 2 grupos utilizando um agente emagrecedor e um grupo com placebo, sendo carente de estudos que comparem diretamente agentes para a perda de peso. Outro fator a destacar é a heterogeneidade dos estudos, que mesmo não sendo significativa, não se pode descartar o fato da população dos estudos ter características próprias, com origem em diferentes lugares e também. Além disso, dois estudos tinham a terapia comportamental intensiva como fator presente nos grupos controle e intervenção, fazendo com que os resultados alcançados neles possam ter maiores divergências se contrapondo-os aos estudos que comparavam apenas o fármaco com placebo. A diferença no número de estudos para cada intervenção e o fato da análise de efeitos adversos ser mais qualitativa, carecendo de análise estatística mais precisa também deve ser considerada como uma limitação do estudo. As cointervenções, incluindo as orientações de dieta, atividade física e modificação comportamental, embora sejam semelhantes, por não receberem controle sobre a adesão não permitiram o esclarecimento sobre a associação com a eficácia relativa das intervenções.

## **6. Conclusões**

Os resultados do presente estudo sugerem que a liraglutida seja o fármaco de maior eficácia para redução da massa corporal, apresentando efeitos adversos semelhantes aos demais fármacos analisados, exceto para náuseas, vômitos e efeitos intestinais, os quais foram mais incidentes na administração de liraglutida. Os fármacos orlistate, naltrexona-bupropiona, fentermina-topiramato e semaglutida não demonstraram resultados significativos para perda de massa corpórea. Dessa forma, infere-se a importância de prosseguir com maiores discussões e estudos sobre o assunto, principalmente diante do atual cenário de pandemia do coronavírus, o qual está relacionado a piores mudanças no estilo de vida da população global. Assim, deve-se encorajar, com parcimônia, medidas que contribuam no combate não só desta nova pandemia viral, mas também no da pandemia da obesidade, tais como, neste último caso, a prática de exercícios físicos e formas de encontrar novos meios terapêuticos associados à prática anterior, como o uso da terapia medicamentosa, principalmente para aqueles pacientes que estão impedidos de dar seguimento a tratamentos mais definitivos, como o cirúrgico e aqueles com outras indicações.

### **Declaração de conflitos de interesse**

Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesse.

## 7. Referências

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade** 4.ed, São Paulo/SP, 2016.

ALLISON, David B. *et al.* Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: a randomized controlled trial (equip). **Obesity**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 330-342, fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.330>.

APOVIAN, Caroline M. *et al.* A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). **Obesity**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 935-943, maio 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20309>.

ARTERBURN, David E. *et al.* The Efficacy and Safety of Sibutramine for Weight Loss. **Archives Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 164, n. 9, p. 994-1003, 10 maio 2004. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.9.994>.

ASTRUP, *et al.* Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. **International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 843-854, 16 ago. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2011.158>.

BLÜHER, Matthias. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 288-298, 27 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.

BRASIL. **Pesquisa nacional de saúde** : 2019 : atenção primária à saúde e informações antropométricas: IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro : IBGE, 2020. 66p.

CLEMMENSEN, Christoffer *et al.* Will the COVID-19 pandemic worsen the obesity epidemic? **Nature Reviews Endocrinology**, [S.L.], v. 16, n. 9, p. 469-470, 8 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0387-z>.

CONWAY, B; RENE, A. Obesity as a disease: no lightweight matter. **Obesity Reviews**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 145-151, ago. 2004.

CHRISTOU, Georgios A. *et al.* Semaglutide as a promising antiobesity drug. **Obesity Reviews**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 805-815, 15 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12839>.

DAVIES, Melanie J. *et al.* Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes. **Jama**, [S.L.], v. 314, n. 7, p. 687-699, 18 ago. 2015. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.9676>.

DAUBRESSE, M; Alexander, GC. The uphill battle facing antiobesity drugs. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(3):377-378. **International Journal of Obesity(Lond)** . 2015; 39 (3): 377-378. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.169>.

GADDE, Kishore M. *et al.* Obesity. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 69-84, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>.

FLINT, A. *et al.* The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. **International journal of obesity**, v. 25, n. 6, p. 781-792, 2001. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801627>.

GARVEY, W Timothy *et al.* Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 95, n. 2, p. 297-308, 7 dez. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.024927>.

GREENWAY, Frank L *et al.* Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 376, n. 9741, p. 595-605, ago. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60888-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60888-4).

GUH, Daphne P *et al.* The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. **Bmc Public Health**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-20, 25 mar. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>.

HOLLANDER, P. *et al.* Effects of Naltrexone Sustained- Release/Bupropion Sustained-Release Combination Therapy on Body Weight and Glycemic Parameters in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 36, n. 12, p. 4022-4029, 21 out. 2013. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0234>.

HUANG, He *et al.* A social contagious model of the obesity epidemic. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 6, n. 1, 28 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep37961>.

JAMES, W. Philip T. *et al.* Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 363, n. 10, p. 905-917, 2 set. 2010. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1003114>.

KATSOULIS, Michail *et al.* Obesity during the COVID-19 pandemic: cause of high risk or an effect of lockdown? a population-based electronic health record analysis in 1 958 184 individuals.. **Medrxiv**, [S.L.], 23 jun. 2020.

KHERA, Rohan *et al.* Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**. 2016;315(22):2424–2434. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.7602>.

KIM, G W *et al.* Antiobesity Pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 95, n. 1, p. 53-66, jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2013.204>.

LE ROUX, Carel W *et al.* 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. **The**

**Lancet**, [S.L.], v. 389, n. 10077, p. 1399-1409, abr. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30069-7).

LI, Zhaoping *et al.* Meta-Analysis: pharmacologic treatment of obesity. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 142, n. 7, p. 532-546, 5 abr. 2005. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00012>.

LUPPINO, Floriana S. *et al.* Overweight, Obesity, and Depression. **Archives Of General Psychiatry**, [S.L.], v. 67, n. 3, p. 220-229, 1 mar. 2010. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>.

MANCINI, Marcio C.; HALPERN, Alfredo. Tratamento Farmacológico da Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 497-512, out. 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302002000500003>.

NISSEN, Leonardo Paese *et al.* Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, [S.L.], v. 7, n. 24, p. 184-190, 13 out. 2012. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC). [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc7\(24\)472](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc7(24)472).

O'NEIL, Patrick M *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. **The Lancet**, [S.L.], v. 392, n. 10148, p. 637-649, ago. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31773-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31773-2).

PACCOSI, Sara *et al.* Obesity Therapy: how and why?. **Current Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 174-186, 18 fev. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/0929867326666190124121725>.

PI-SUNYER, Xavier *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 373, n. 1, p. 11-22, 2 jul. 2015. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1411892>.



RIBEIRO, Antonio Luiz P. *et al.* Cardiovascular Health in Brazil. **Circulation**, [S.L.], v. 133, n. 4, p. 422-433, 26 jan. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.114.008727>.

ROGERS, NT. Behavioural change towards reduced intensity physical activity is disproportionately prevalent among adults with serious health issues or self-perception of high risk during the UK COVID-19 lockdown. 2020. **Medrxiv**. May 18, 2020.

RUBINO, Francesco *et al.* Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: dss recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of access to surgery. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 8, n. 7, p. 640-648, jul. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30157-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30157-1).

SALIMAN, Joshua A. *et al.* Pulmonary function in the morbidly obese. **Surgery For Obesity And Related Diseases**, [S.L.], v. 4, n. 5, p. 632-639, set. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2008.06.010>.

SEO, Young-Gyun. Side Effects Associated with Liraglutide Treatment for Obesity as Well as Diabetes. **Journal Of Obesity & Metabolic Syndrome**, [S.L.], 19 out. 2020. Korean Society for the Study of Obesity. <http://dx.doi.org/10.7570/jomes20059>.

WADDEN, Thomas A. *et al.* Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: the scale ibt randomized controlled trial. **Obesity**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 529-536, 24 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22726>.

WADDEN, Thomas A. *et al.* Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. **Obesity**, v. 19, n. 1, p. 110-120, 2011. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.147>.

WADDEN, Thomas A *et al.* Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the scale maintenance randomized study.

**International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 37, n. 11, p. 1443-1451, 1 jul. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.120>.

WAJCBURG, Estela *et al.* Liraglutide in the management of type 2 diabetes. **Drug Design, Development And Therapy**, [S.L.], p. 279-290, out. 2010. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s10180>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight/>, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity**: preventing and managing the global epidemic report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.

YANOVSKI, S Z; YANOVSKI, J A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. **JAMA**. 2014;311(1):74-86. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.281361>.

ZAROS, Karin Juliana Bitencourt. O uso off label de medicamentos para obesidade. **Boletim do Centro de Informação sobre Medicamentos**, ed. 2, 2018. Disponível em:< <https://crf-pr.org.br/uploads/revista/33657/CeW0qho1ZWuSJg2f4Ioml1hrF99F2Etv.pdf>>.

## 8. Tabelas e figuras

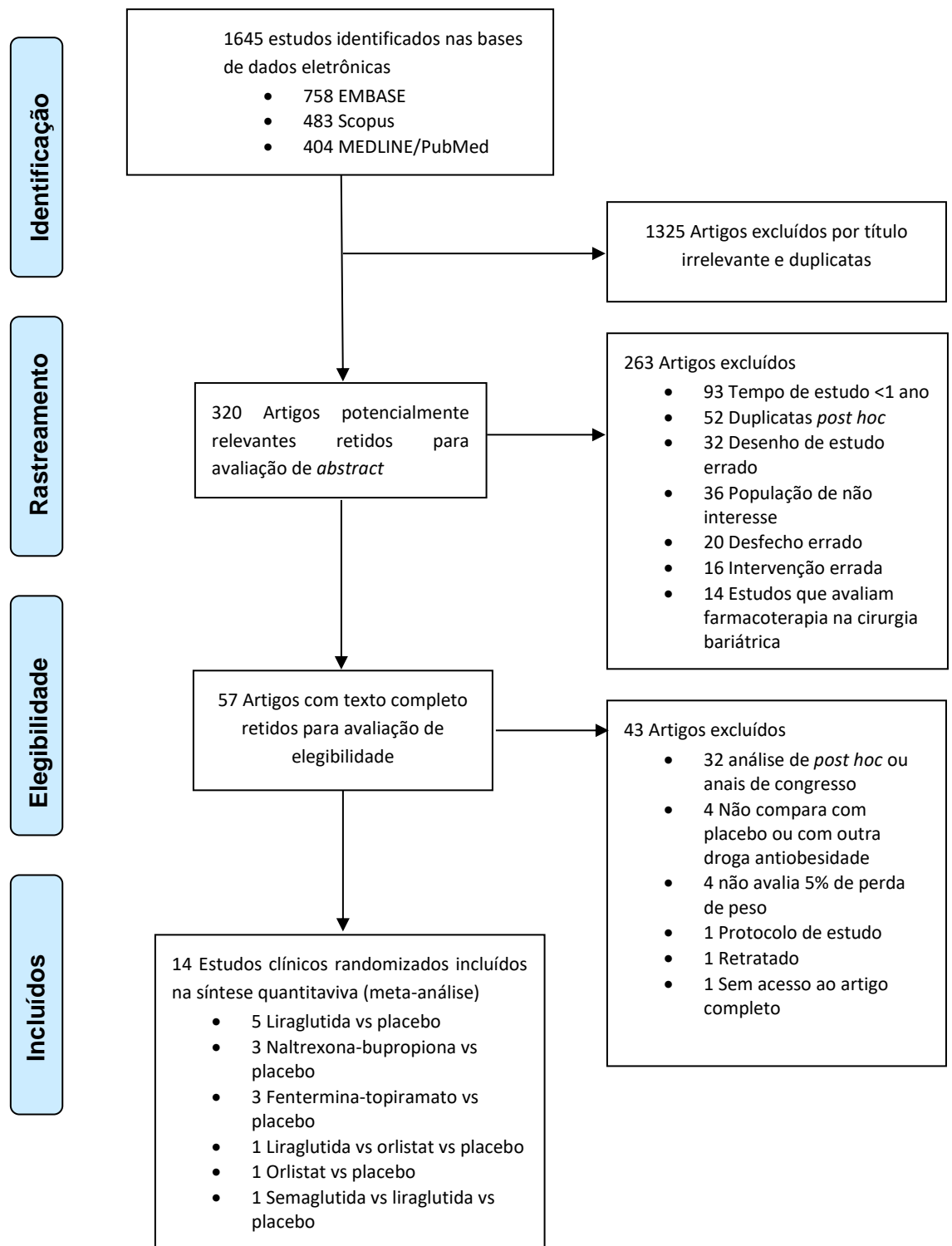
**TABELA 1.** Estratégia de busca para a revisão sistemática

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
Medline PUBMED	("sibutramin"[All Fields] OR "sibutramine"[Supplementary Concept] OR "sibutramine"[All Fields] OR "sibutramine s"[All Fields] OR ("orlistat"[MeSH Terms] OR "orlistat"[All Fields] OR "orlistat s"[All Fields]) OR ("liraglutid"[All Fields] OR "liraglutide"[MeSH Terms] OR "liraglutide"[All Fields]) OR ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields]) OR (("naltrexone"[MeSH Terms] OR "naltrexone"[All Fields] OR "naltrexon"[All Fields] OR "naltrexone s"[All Fields]) AND ("bupropion"[MeSH Terms] OR "bupropion"[All Fields] OR "amfebutamone"[All Fields] OR "bupropion s"[All Fields] OR "bupropione"[All Fields])) OR (("phentermine"[MeSH Terms] OR "phentermine"[All Fields]) AND ("topiramate"[MeSH Terms] OR "topiramate"[All Fields] OR "topiramate s"[All Fields])))) AND ("obeses"[All Fields] OR "obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields] OR "obesities"[All Fields] OR "obesity s"[All Fields])	404
EMBASE	<p>#1 (sibutramine:ti,ab,kw OR liraglutide:ti,ab,kw OR semaglutide:ti,ab,kw OR tetrahydrolipstatin:ti,ab,kw OR 'amfebutamone plus naltrexone':ti,ab,kw OR 'phentermine plus topiramate':ti,ab,kw) AND obesity:ti,ab,kw</p> <p>#2 #1 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND ('clinical trial'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'multicenter study topic'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de) AND 'article'/it</p>	758
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY((sibutramine) OR (orlistat) OR (liraglutide) OR (semaglutide) OR (phentermine topiramate) OR (naltrexone bupropion) AND (obesity) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR,2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2017) OR LIMIT-	483

TO (PUBYEAR,2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2015) OR  
LIMIT-TO (PUBYEAR,2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2013)  
OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2012) OR LIMIT-TO  
(PUBYEAR,2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2010)) AND  
(LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar")) AND (LIMIT-TO  
(LANGUAGE,"English"))

TOTAL

1645



**FIGURA 1**

Fluxograma PRISMA de identificação e seleção dos estudos para meta-análise.

TABELA 2. Tabela das características gerais dos estudos incluídos na revisão

Autor e ano	Tipo de estudo	População					Cointervenção	
		n total Intervenção	n total Comparação	Idade média (anos) com DP	Gênero feminino (%)	Nacionalidade/ etnia	Dieta	Atividade Física
Liraglutida 3,0 mg vs Placebo								
Astrup <i>et al.</i> , 2012	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	93	98	Liraglutida = 45,9 (10,7) Placebo = 45,9 (10,3)	Liraglutida = 75,0% Placebo = 75,0%	Multicêntrico (19 centros de pesquisa em 8 países europeus); maioria brancos	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana
Davies <i>et al.</i> , 2015	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	423	212	Liraglutida = 55,0 (10,8) Placebo = 54,7 (9,8)	Liraglutida = 48,0% Placebo = 54,2%	Multicêntrico (em 126 locais em 9 países)	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana
Le Roux <i>et al.</i> , 2017	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	1505	749	Liraglutida = 47,5 (11,7) Placebo = 47,3 (11,8)	Liraglutida = 76,0% Placebo = 77,0%	Multicêntrico (91 centros de pesquisa clínica em 27 países da Europa, América do Norte, América do Sul, Ásia, África e Austrália); maioria brancos	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana
O'Neil <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	103	136	Liraglutida: 49 (11) Placebo: 46 (13)	Liraglutida = 65% Placebo = 65%	Multicêntrico (71 clínicas em 8 países); maioria brancos	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana
Pi-Sunyer <i>et al.</i> , 2015	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	2487	1244	Liraglutida = 45,2 (12,1) Placebo = 45,0 (12) Total = 45,1 (12)	Liraglutida = 78,7% Placebo = 78,1% Total = 78,5%	Maioria brancos	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana
Wadden <i>et al.</i> , 2013	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	212	210	Liraglutida = 45,9 (11,9) Placebo = 46,5 (11)	Liraglutida = 84,0% Placebo = 79,0%	Multicêntrico (26 locais de pesquisa nos Estados Unidos e 10 locais de pesquisa no Canadá); maioria brancos	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana

Wadden <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	IBT+ =142	IBT + = 140	Liraglutida + IBT = 45,4 (11,6) Placebo+IBT = 49 (11,2)	Liraglutida + IBT = 83,8% Placebo+IBT = 82,9%	Multicêntrico (17 locais nos Estados Unidos); maioria brancos, não hispânicos ou latinos	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana
Orlistate 120 mg (3x/dia) vs Placebo								
Astrup <i>et al.</i> , 2012	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	95	98	Orlistate = 45,9 (9,1) Placebo = 45,9 (10,3)	Orlistate = 77,0% Placebo = 75,0%	Multicêntrico (19 centros de pesquisa em 8 países europeus); maioria brancos	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana
Semaglutida 0.4 mg FE vs Placebo								
O'Neil <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	103	136	Semaglutida = 46 (14) Placebo = 46 (13)	Semaglutida = 65% Placebo = 65%	Multicêntrico (71 clínicas em 8 países); maioria brancos caucasianos	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana
Naltrexona/Bupropiona 32 /360,0 mg (2x/dia) vs Placebo								
Apovian <i>et al.</i> , 2013	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	1001	495	Naltrexona/bupropiona = 44.3 (11.2) Placebo = 44.4 (11.4)	Naltrexona/bupropiona = 84,6% Placebo = 84,8%	Multicêntrico (36 clínicas ou Instituições nos Estados Unidos); maioria brancos	Déficit de 500 kcal/dia	não especificado
Greenway <i>et al.</i> , 2010	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	583	581	Naltrexona/bupropiona = 44.4 (11.1) Placebo = 43.7 (11.1)	Naltrexona/bupropiona = 85% Placebo = 85%	Multicêntrico (34 centros nos Estados Unidos, maioria brancos)	Déficit de 500 kcal/dia	não especificado
Hollander <i>et al.</i> , 2013	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	335	170	Naltrexona/bupropiona = 54.0 (9.1) Placebo = 53.5 (9.8)	Naltrexona/bupropiona = 58,2% Placebo = 52,9%	Multicêntrico (53 locais nos Estados Unidos, maioria brancos caucasianos)	Déficit de 500 kcal/dia	caminhada em ritmo rápido, 30 min/dia

Wadden <i>et al.</i> , 2011	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado por placebo	591	202	Naltrexona/bupropiona + BMOD = 45.9 (10.4) Placebo + BMOD = 45.6 (11.4)	Naltrexona/bupropiona + BMOD = 89,3% Placebo + BMOD = 91.6%	Multicêntrico (9 centros médicos acadêmicos no Estados Unidos), maioria brancos	Dieta balanceada, com déficit não especificado	moderado, 180 min/sem, aumentando para 360 min/sem
Fentermina/Topiramato 15/92 mg vs Placebo								
Allison <i>et al.</i> , 2012	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	512	514	Fentermina/Topiramato = 41.9 (12.21) Placebo= 43.0 (11.76)	Fentermina/Topiramato = 82.8% Placebo= 82.7%	Multicêntrico (91 locais nos Estados Unidos), maioria brancos não hispânicos	Déficit de 500 kcal/dia	não especificado
Gadde <i>et al.</i> , 2011	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	995	994	Fentermina/Topiramato = 51,0 ± 10,7 Placebo=51,2 ±10,3	Fentermina/Topiramato = 69,6% Placebo= 69,9%	Multicêntrico (93 locais nos Estados Unidos), maioria brancos não hispânicos	Déficit de 500 kcal/dia	não especificado
Garvey <i>et al.</i> , 2011	Estudo de extensão fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	295	227	Fentermina/Topiramato = 51,2 ±10,4 Placebo=52,7 ±9,8	Fentermina/Topiramato = 66,1% Placebo= 64,8%	Multicêntrico (93 locais nos Estados Unidos), maioria brancos não hispânicos	Déficit de 500 kcal/dia	não especificado
Liraglutida 3,0 mg vs Orlistate 120 mg (3x/dia)								
Astrup <i>et al.</i> , 2012	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	93	95	Liraglutida = 45,9 (10,7) Orlistate = 45,9 (9,1)	Liraglutida = 75% Orlistate = 77%	Europeus (19 centros de pesquisa em 8 países europeus)	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana
Semaglutida 0,4 mg vs Liraglutida 3,0 mg								
O'Neil <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	102	103	Semaglutida = 48 (13) Liraglutida = 49 (11)	Semaglutida = 65% Liraglutida = 65%	Multicêntrico (71 clínicas em 8 países); maioria brancos	Déficit de 500 kcal/dia	Caminhada, ≥150 min/semana

IBT, *intensive behavior therapy*; BMOD, *intensive behavior modification*.



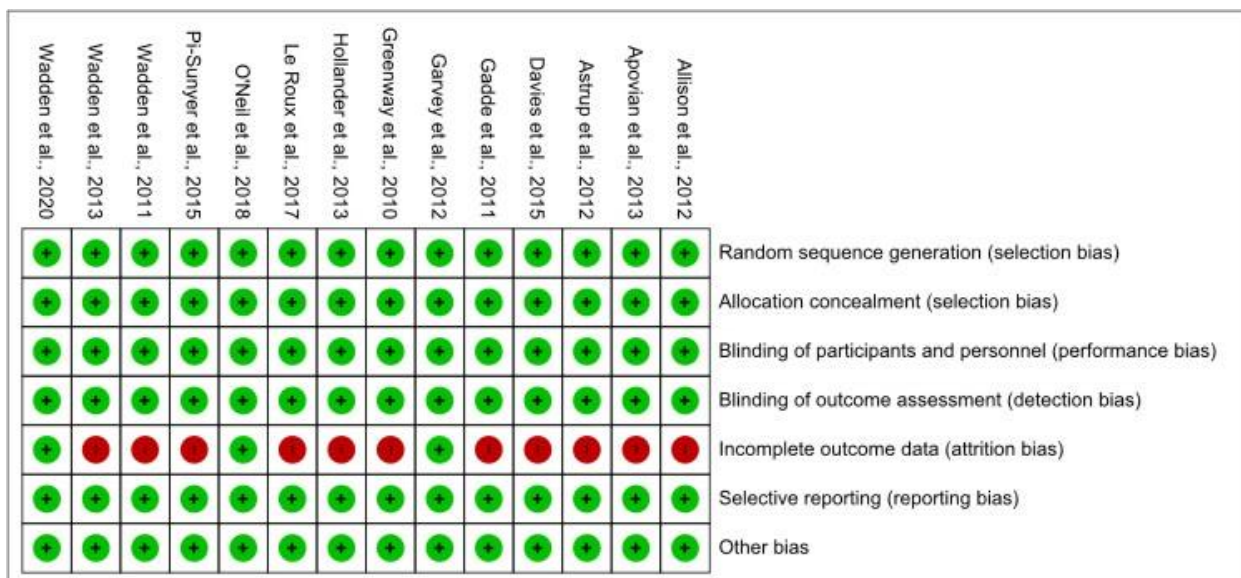
**TABELA 3.** Tabela dos resultados dos estudos incluídos comparando as intervenções farmacológicas para perda de peso

Autor e ano	n Total /ITT /Completos		Redução média do IMC (kg/m <sup>2</sup> ) com DP		Redução média da Circunferência da cintura (cm) com DP		Perda de Peso em 5%,10% e 15% da população		Perda de Peso média (%) com DP		Perda peso bruto (Kg)	
	Intervenção	Comparação	Intervenção	Comparação	Intervenção	Comparação	Intervenção	Comparação	Intervenção	Comparação	Intervenção	Comparação
Liraglutida 3,0 mg vs Placebo												
Astrup <i>et al.</i> , 2012	93/92/65	98/98/62	-	-	-7,8	-3	≥ 5% (73%) ≥ 10% (37%)	≥ 5% (28%) ≥ 10% (10%)	-	-	-7,8	-2
Davies <i>et al.</i> , 2015	423/412/324	212/211/140	- 2,2 (2,1)	- 0,8 (1,7)	- 6,1 (6,5)	- 2,7 (5,4)	≥ 5% (54,3%) ≥ 10% (25,2%)	≥ 5% (21,4%) ≥ 10% (6,7%)	-6,00%	-2,00%	-6,4	-2,2
Le Roux <i>et al.</i> , 2017	1505/1472/791	749/738/337	- 2,4 (2,9)	- 0,7 (2,6)	- 6,9 (8,3)	- 3,4 (7,5)	≥ 5% (49,6%) ≥ 10% (24,8%) ≥ 15% (11,0%)	≥ 5% (23,7%) ≥ 10% (9,9%) ≥ 15% (3,1%)	- 1,9 (6,3)	- 6,1 (7,3)	-6,5 (8,1)	-2,0 (7,3)
Pi-Sunyer <i>et al.</i> , 2015	2487/2437/1789	1244/1225/801	-3,0 ± 2,6	-1,0 ± 2,3	- 8,2 ± 7,3	- 3,9 ± 6,6	≥ 5% (63,2%) ≥ 10% (33,1%) ≥ 15% (14,4%)	≥ 5% (27,1%) ≥ 10% (10,6%) ≥ 15% (3,5%)	- 8,0 ± 6,7	- 2,6 ± 5,7	-8,4±7,3	-2.8±6.5
Wadden <i>et al.</i> , 2013	212/207/159	210/206/146	- 2,1 (2,6)	- 0,0 (2,3)	- 4,7 (7,4)	-1,2 (6,4)	> 5% (50.5%) > 10% (26.1%)	> 5% (21.8%) > 10% ( 6.3%)	- 6,2 (7,3)	- 0,2 (7,0)	- 6,2 (7,3)	- 0,2 (7,0)
Wadden <i>et al.</i> , 2020	142/142/114	140/140/103	-	-	-9,4	-6,7	≥ 5% (61,5%) ≥ 10% (30,5%) ≥ 15% (18,1%)	≥ 5% (38,8%) ≥ 10% (19,8%) ≥ 15% (8,9%)	-7,4	-4	-	-

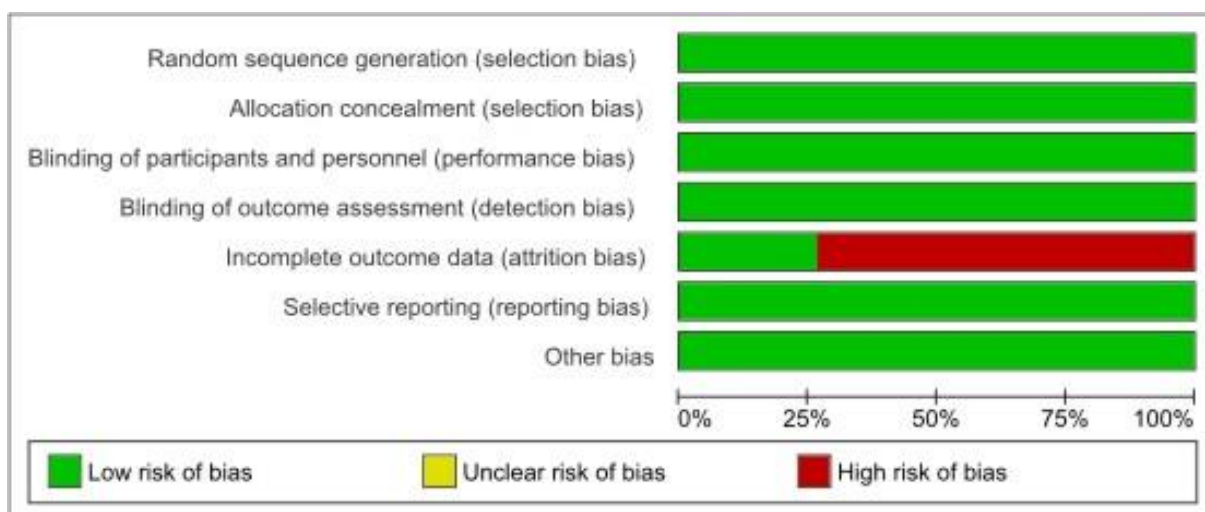
Orlistate 120 mg (3x/dia) vs Placebo												
Astrup <i>et al.</i> , 2012	95/95/55	98/98/62	-	-	-5,6	-3	≥ 5% (44%) ≥ 10% (14%)	≥ 5% (28%) ≥ 10% (10%)	-	-	-3,9	-2
Semaglutida 0,4 mg FE vs Placebo												
O'Neil <i>et al.</i> , 2018	103/103/91	136/136/103	-6,21	-0,88	-14,88	-3,47	≥ 5% (90%) ≥ 10% (72%) ≥ 15% (56%)	≥ 5% (23%) ≥ 10% (10%) ≥ 15% (5%)	-16,3	-2,3	-17,36	-2,48
Naltrexona /Bupropiona 32 / 360 mg (2x/dia) vs Placebo												
Apovian <i>et al.</i> , 2013	1001/826/538	495/456/267	-	-	- 6,7 (0,3)	- 2,1 (0,5)	≥ 5% (50,5%) ≥ 10% (28,3%) ≥ 15% (13,5%)	≥ 5% (17,1%) ≥ 10% (5,7%) ≥ 15% (2,4%)	- 6,4 (0,3)	-1,2 (0,3)	-1,3 (0,3)	-6,2 (0,2)
Greenway <i>et al.</i> , 2010	583/471/296	581/511/290	-	-	-6,2	-2,5	≥ 5% (48%) ≥ 10% (25%) ≥ 15% (12%)	≥ 5% (16%) ≥ 10% (7%) ≥ 15% (2%)	-6,1	-1,3	-6,1	-1,4
Hollander <i>et al.</i> , 2013	335/265/175	170/159/100	-	-	-5 (0,5)	-2,9 (0,6)	≥ 5% (44,5%) ≥ 10% (18,5%)	≥ 5% (18,9%) ≥ 10% (5,7%)	-5	-1,8	-	-
Wadden <i>et al.</i> , 2011	591/482/301	202/193/106	-	-	Inicial 109,3±11,4 Final 99,1 ± 12,8	Inicial 109±11,8 Final 102 ± 13,1	≥ 5% (66,4%) ≥ 10% (41,5%) ≥ 15% (29,1%)	≥ 5% (42,5%) ≥ 10% (20,2%) ≥ 15% (10,9%)	9,3 (0,4)	5,1 (0,6)	-	-
Fentermina/Topiramato 15/92 mg vs Placebo												
Allison <i>et al.</i> , 2012	512/498/301	514/498/241	-	-	-10,9	-3,1	≥ 5% (66,7%) ≥ 10% (47,2%) ≥ 15% (32,3%)	≥ 5% (17,3%) ≥ 10% (7,4%) ≥ 15% (3,4%)	-10,92	-1,55	-	-

Gadde <i>et al.</i> , 2011	995/981/733	994/979/616	-	-	-9,2	-2,4	≥ 5% (70%) ≥ 10% (48%)	≥ 5% (21) ≥ 10% (7%)	-9,8	-1,2	-10,2	-1,4
Garvey <i>et al.</i> , 2011	295/295/240	227/227/196	-	-	-10,6	-3,6	≥ 5% (79,3%) ≥ 10% (53,9%) ≥ 15% (31,9%)	≥ 5% (30%) ≥ 10% (11,5%) ≥ 15% (6,6%)	-10,5	-1,8	-10,9	-2,1
Liraglutida 3,0 mg vs Orlistate 120 mg (3x/dia)												
Astrup <i>et al.</i> , 2012	93/92/65	95/95/55	-	-	-7,8	-5,6	≥ 5% (73%) ≥ 10% (37%)	≥ 5% (44%) ≥ 10% (14%)	-	-	-7,8	-3,9
Semaglutida 0,4 mg FE vs Liraglutida 3,0 mg												
O'Neil <i>et al.</i> , 2018	103/103/91	103/103/86	-6,21	-3,03	-14,88	-8,35	≥ 5% (90%) ≥ 10% (72%) ≥ 15% (56%)	≥ 5% (66%) ≥ 10% (34%) ≥ 15% (15%)	-16,3	-7,8	-17,36	-7,8

\*Dados em *intention-to-treat*.



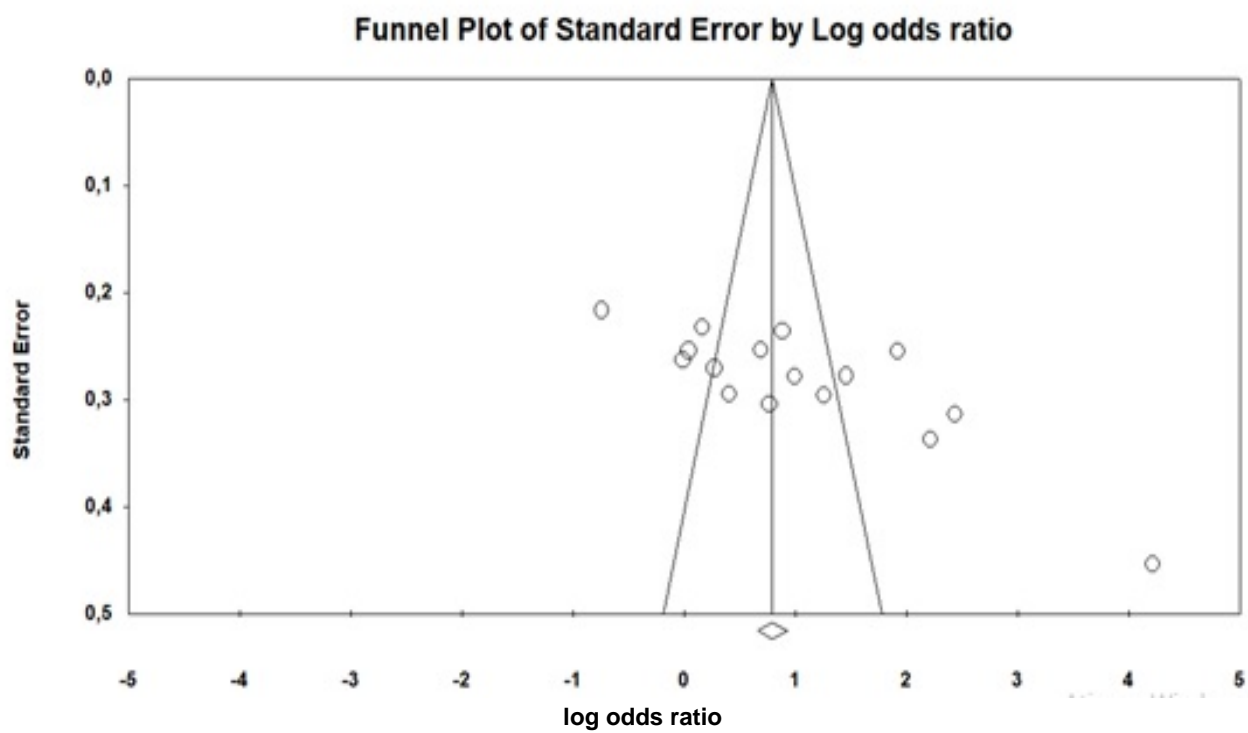
(A)



(B)

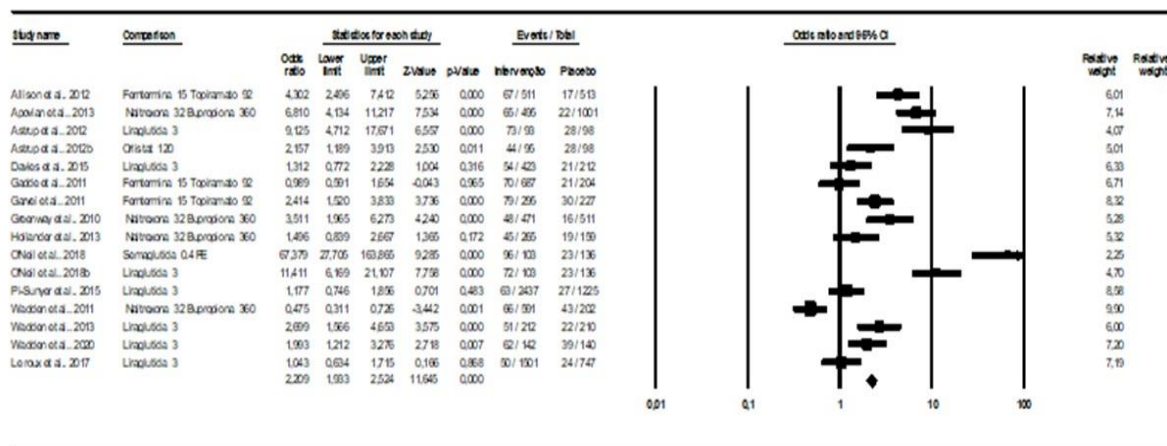
FIGURA 2

Resultados da avaliação de risco de viés dos 14 estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise usando a ferramenta de avaliação da Cochrane. Figura (A) Nível de viés de cada estudo. (B) Risco geral de viés.



**FIGURA 3**

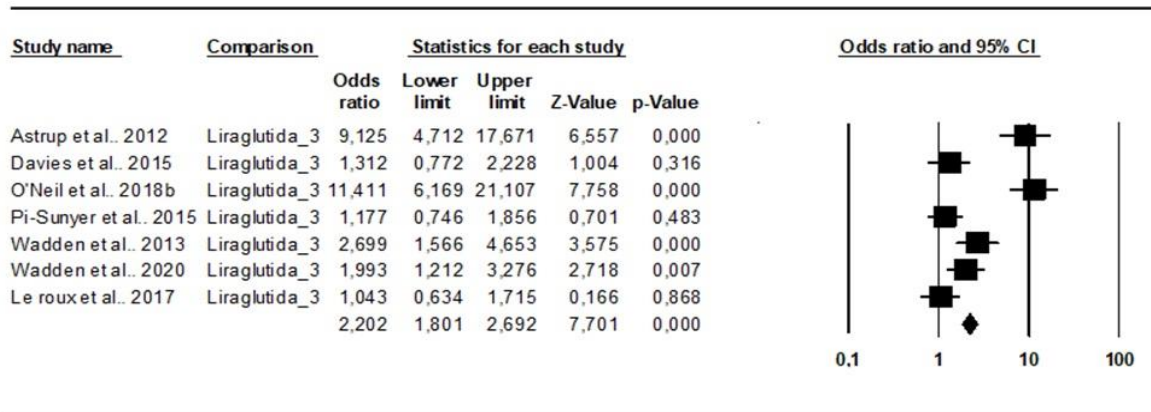
Gráfico de *Funnel plot* para avaliação de viés de publicação da revisão sistemática e meta-análise para perda de 5% de peso demonstrando baixo risco de viés.



Effect	Test of null (2-Tail)		Heterogeneity				Tau-squared			
	Z-value	P-value	Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Upper limit										
	11,645	0,000	211,913	15	0,000	92,922	0,978	0,397	0,158	0,989
	4,629	3,994								

FIGURA 4

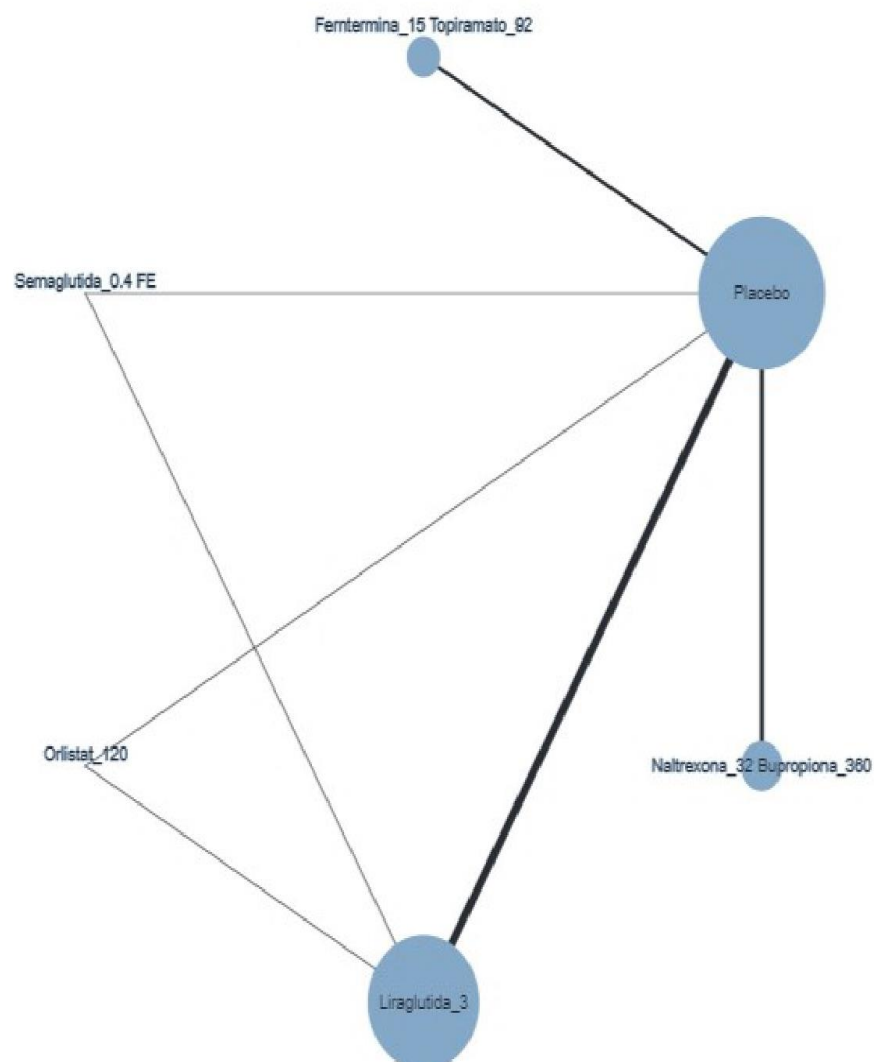
Gráfico de Forest Plot para análise direta da comparação entre as diferentes intervenções farmacológicas com o placebo e o resultado para perda de peso de pelo menos 5%. Foram descritos os 14 estudos incluídos na meta-análise e as 16 comparações realizadas com placebo, visto que em dois estudos, dois fármacos anti-obesidade foram abordados.



Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)		Heterogeneity				Tau-squared			
	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Fixed	7	2,202	1,801	2,692	7,701	0,000	65,566	6	0,000	90,849	0,737	0,477	0,227	0,858
Random	7	2,592	1,329	5,057	2,793	0,005								

FIGURA 5

Gráfico de Forest Plot para análise direta da comparação de liraglutida com placebo e o resultado para perda de peso de pelo menos 5%. Foram descritos os 7 estudos incluídos na meta-análise que abordaram a liraglutida.



**FIGURA 6**

Análise de *Network* da Rede dos estudos incluídos com comparações diretas disponíveis para resultado de eficácia primária ( $\geq 5\%$  de perda de peso). O tamanho dos círculos refere-se ao tamanho da população do estudo que recebeu determinada intervenção, enquanto que a espessura das linhas está diretamente relacionada à quantidade estudos que avaliam cada tratamento e comparação direta.

Odds ratio (95% IC) para atingir pelo menos 5% de perda de peso						
Tratamento/OR (IC)	Placebo	Fentermina- Topiramato 15/92 mg	Naltrexona- Bupropiona 32/360 mg	Liraglutida 3,0mg	Orlistate 120 mg	Semaglutida 0,4mg FE
Placebo	-	-	-	-	-	-
Fentermina- Topiramato 15/92 mg	2,170 (0,710- 6,638)	-	-	-	-	-
Naltrexona- Bupropiona 32/360 mg	2,013 (0,765- 5,312)	1,078 (0,245-4, 737)	-	-	-	-
Liraglutida 3,0 mg	2,601 (1,264- 5,428)*	0,835 (0,219-3,181)	1,292 (0,382-4,365)	-	-	-
Orlistate 120 mg	1,161 (0,204- 6,604)	1,969 (0,237- 14,763)	1,734 (0,237- 12,691)	2,24 (0,393- 12,764)	-	-
Semaglutida 0,4 mg FE	0,031 (0,005- 0,199)*	0,068 (0,008- 0,591)*	0,063 (0,008- 0,510)*	0,0812 (0,013- 0,518)*	0,036 (0,003- 0,437)*	-

- Indica uma significância estatística de interação de efeito ( $P < 0,05$ )

## FIGURA 7

Resultado da comparação de perda de peso com intervenções farmacológicas para redução de peso em meta-análise de rede A estimativa representa a razão de chances da intervenção atingir pelo menos 5% de perda de peso. As intervenções da linha são comparadas ao tratamento da coluna, portanto, a coluna é a referência. Os números dentro dos parênteses indicam intervalos de confiança de 95%. O asterisco representa resultados estatisticamente significativos.



TABELA 4. Tabela dos efeitos adversos dos estudos incluídos na revisão

Autor	Título artigo	GRUPOS n (número de pessoas por grupo)	Efeitos adversos do Controle	Efeitos adversos da Intervenção
Allison <i>et al.</i> , 2012	Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP)	Fentermina-Topiramato 15/92 mg (n = 512) Placebo (n = 514)	Parestesia 10 (1,9%) Boca Seca 19 (3,7%) Constipação 35 (6,8%) Infecções Vias respiratórias superiores 56 (10,9%) Dor de cabeça 52 (10,1%) Nasofaringite 37 (7,2%) Disgeusia 5 (1,0%) Insônia 25 (4,9%) Náusea 24 (4,7%) Sinusite 28 (5,5%) Tontura 21 (4,1%) Dor nas costas 26 (5,1%) Bronquite 22 (4,3%) Tosse 18 (3,5%) Gripe 24 (4,7%) Depressão 6 (1,2%) Diarreia 23 (4,5%) Fadiga 17 (3,3%) Irritabilidade 3 (0,6%) Visão Turva 16 (3,1%) Alopecia 5 (1,0%) Ansiedade 6 (1,2%)	<b>Fentermina-Topiramato 15/92 mg</b>  Parestesia 96 (18,8%) Boca Seca 87 (17,0%) Constipação 72 (14,1%) Infecções Vias respiratórias superiores 63 (12,3%) Dor de cabeça 61 (11,9%) Nasofaringite 46 (9,0%) Disgeusia 43 (8,4%) Insônia 40 (7,8%) Náusea 37 (7,2%) Sinusite 37 (7,2%) Tontura 29 (5,7%) Dor nas costas 28 (5,5%) Bronquite 28 (5,5%) Tosse 26 (5,1%) Gripe 26 (5,1%) Depressão 24 (4,7%) Diarreia 24 (4,7%) Fadiga 23 (4,5%) Irritabilidade 23 (4,5%) Visão Turva 23 (4,5%) Alopecia 22 (4,3%) Ansiedade 19 (3,7%)
Apovian <i>et al.</i> , 2013	A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II).	Naltrexona-Bupropiona 32/360 mg (n =1001) Placebo (n =495)	Náusea 6,9% Constipação 7,1% Vômito 2% Diarreia 3,7% Boca seca 2,6% Infecção trato respiratório superior 11,2% Nasofaringite 8,1% Dor de cabeça 0,8% Tontura 3,7% Sinusite 7,1% Atralgia 5,7%	<b>Naltrexona-Bupropiona 32/360 mg</b>  Náusea 29,2% Constipação 19,1% Vômito 8,5% Diarreia 5,5% Boca seca 9,1% Infecção trato respiratório superior 8,7% Nasofaringite 8,3% Dor de cabeça 2,6% Tontura 6,9%

				Sinusite 5,1% Atralgia 3,8%
Astrup <i>et al.</i> , 2012	Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide.	Liraglutida 3,0 mg (n = 93) Orlistat 120 mg (n = 95) Placebo (n = 98)	Dor abdominal 4 (4,1%) Diarreia 10 (10,2%) Constipação 12 (12,2%) Dispepsia 3 (3,1%) Flatulência 1 (1,0%) Náusea 7 (7,1%) Transtornos psiquiátricos 5 (5,1%)	<b>Liraglutida 3,0 mg subcutânea</b>  Dor abdominal 5 (5,54%) Diarreia 5 (5,54%) Constipação 17 (18,3%) Dispepsia 8 (8,6%) Flatulência 3 (3,2%) Náusea 45 (48,4%) Transtornos psiquiátricos 12 (12,9%)  <b>Orlistat</b>  Dor abdominal 4 (4,2%) Diarreia 28 (29,5%) Constipação 7 (7,4%) Dispepsia 3 (3,2%) Flatulência 10 (10,5%) Náusea 7 (7,4%) Transtornos psiquiátricos 5 (5,3%)
Davies <i>et al.</i> , 2015	Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial	Liraglutida 3,0mg (n=423) Placebo (n =212)	Náusea 29 (13,7%) Vômito 12 (5,7%) Constipação 13 (6,1%) Diarreia 27 (12,7%) Dor abdominal 9 (4,2%) Dispepsia 5 (2,4%)	<b>Liraglutida 3,0 mg</b>  Náusea 138 (32,7%) Vômito 66 (15,6%) Constipação 68 (16,1%) Diarreia 108 (25,6%) Dor abdominal 26 (6,2%) Dispepsia 47 (11,1%)
Gadde <i>et al.</i> , 2011	Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.	Fentermina-Topiramato 15/92 mg (n =995) Placebo (n = 994 )	Boca seca 24 (2,0%) Parestesia 20 (2,0%) Constipação 59 (6,0%) Infecção do trato respiratório superior 128 (13,0%) Nasofaringite 86 (9,0%) Disgeusia 11 (1,0%) Insônia 47 (5,0%) Dor de cabeça 90 (9,0%) Tontura 31 (3,0%) Sinusite 67 (7,0%) Dor nas costas 49 (5,0%) Náusea 42 (4,0%) Fadiga 50 (5,0%)	<b>Fentermina-Topiramato 15/92 mg</b>  Boca seca 207 (21,0%) Parestesia 204 (21,0%) Constipação 173 (17,0%) Infecção do trato respiratório superior 133 (13,0%) Nasofaringite 98 (10,0%) Disgeusia 103 (10,0%) Insônia 102 (10,0%) Dor de cabeça 101 (10,0%) Tontura 99 (10,0%) Sinusite 85 (9,0%)

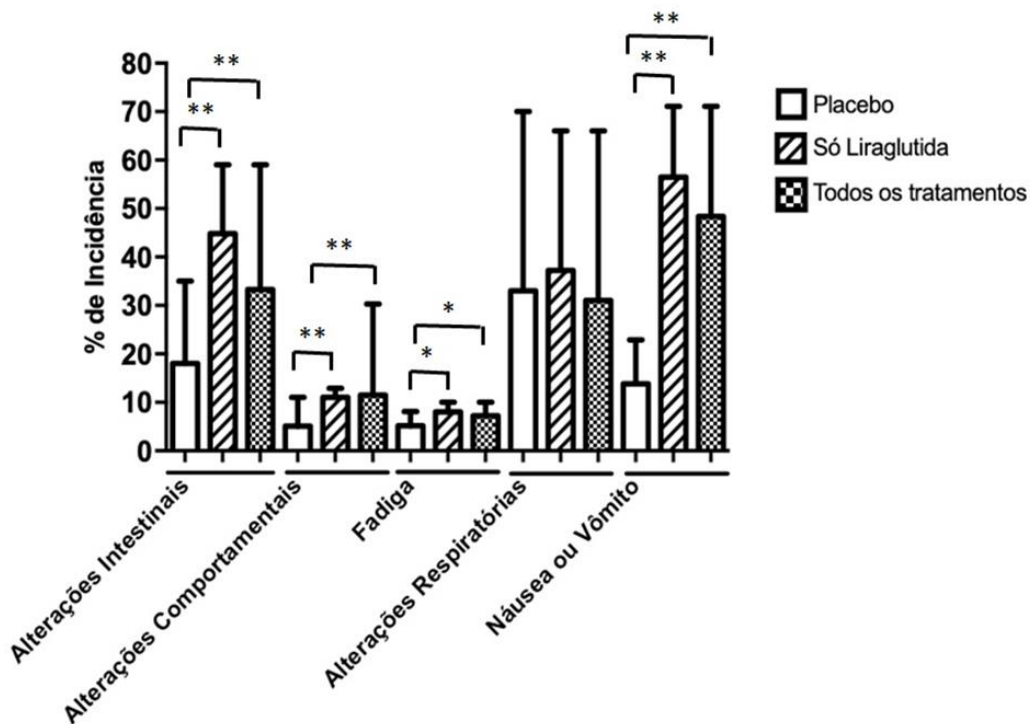
			<p>Diarréia 48 (5,0%)          Visão embaçada 36 (4,0%)          Infecção do trato urinário 37 (4,0%)          Artralgia 54 (5,0%)          Bronquite 43 (4,0%)          Depressão 29 (3,0%)          Ansiedade 21 (2,0%)          Irritabilidade 8 (&lt;1,0%)          Perturbação da atenção 7 (&lt;1,0%)</p>	<p>Dor nas costas 72 (7,0%)          Náusea 68 (7,0%)          Fadiga 67 (7,0%)          Diarréia 58 (6,0%)          Visão embaçada 60 (6,0%)          Infecção do trato urinário 54 (5,0%)          Artralgia 44 (4,0%)          Bronquite 52 (5,0%)          Depressão 39 (4,0%)          Ansiedade 41 (4,0%)          Irritabilidade 34 (3,0%)          Perturbação da atenção 35 (4,0%)</p>
Garvey <i>et al.</i> , 2012	Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study	<p>Fentermina-Topiramato 15/92 mg (n = 295)          Placebo (n = 227)</p>	<p>Constipação 16 (7,1%)          Parestesia 6 (2,6%)          Boca seca 5 (2,2%)          Infecção de Trato respiratório superior 47 (20,7%)          Nasofaringite 35 (15,4%)          Disgeusia 4 (1,8%)          Sinusite 19 (8,4%)          Dor de cabeça 21 (9,3%)          Insônia 15 (6,6%)          Diarreia 12 (5,3%)          Dor nas costas 19 (8,4%)          Tontura 6 (2,6%)          Náusea 13 (5,7%)          Bronquite 8 (3,5%)          Fadiga 11 (4,9%)          Dor processual 6 (2,6%)          Artralgia 20 (8,8%)          Gripe 11 (4,9%)          Infecção do trato urinário 11 (4,9%)          Gastroenterite 12 (5,3%)</p>	<p><b>Fentermina-Topiramato 15/ 92 mg</b></p> <p>Constipação 62 (21,0%)          Parestesia 62 (21,0%)          Boca seca 59 (20,0%)          Infecção de Trato respiratório superior 55 (18,6%)          Nasofaringite 39 (13,2%)          Disgeusia 39 (13,2%)          Sinusite 39 (13,2%)          Dor de cabeça 28 (9,5%)          Insônia 24 (8,1%)          Diarreia 21 (7,1%)          Dor nas costas 21 (7,1%)          Tontura 20 (6,8%)          Náusea 19 (6,4%)          Bronquite 17 (5,8%)          Fadiga 17 (5,8%)          Dor processual 17 (5,8%)          Artralgia 13 (4,4%)          Gripe 13 (4,4%)          Infecção do trato urinário 13 (4,4%)          Gastroenterite 12 (4,1%)</p>
Greenway <i>et al.</i> , 2010	Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	<p>Fentermina-Topiramato 15/92 mg (n = 583)          Placebo (n = 581)</p>	<p>Náusea 30 (5,3%)          Dor de cabeça 53 (9,3%)          Constipação 32 (5,6%)          Infecção vias respiratórias superiores 64 (11,2%)          Tontura 15 (2,6%)          Insônia 29 (5,1%)          Vômito 14 (2,5%)</p>	<p><b>Naltrexona-Bupropiona 32/ 360 mg</b></p> <p>Náusea 171(29,8%)          Dor de cabeça 79 (13,8%)          Constipação 90 (15,7%)</p>

			<p>Sinusite 34 (6,0%)          Boca seca 11 (1,9%)          Nasofaringite 31 (5,4%)          Diarreia 28 (4,9%)          Rubor quente 7 (1,2%)          Insônia 29 (5,1%)          Ansiedade 12 (2,1%)          Depressão 6 (1,1%)</p>	<p>Infecção vias respiratórias superiores 57 (9,9%)          Tontura 54 (9,4%)          Insônia 43 (7,5%)          Vômito 56 (9,8%)          Sinusite 30 (5,2%)          Boca seca 43 (7,5%)          Nasofaringite 29 (5,1%)          Diarreia 26 (4,5%)          Rubor quente 30 (5,2%)          Insônia 43 (7,5%)          Ansiedade 9 (1,6%)          Depressão 3 (0,5%)</p>
Hollander <i>et al.</i> , 2013	Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes.	<p>Naltrexona-bupropiona 32/360 mg (n= 335)</p> <p>Placebo (n =170)</p>	<p>Náusea 7,1%          Constipação 7,1%          Vômito 3,6%          Diarreia 9,5%          Dor de cabeça 8,9%          Tontura 5,3%          Nasofaringite 13,6%          Hipertensão 4,1%          Infecção trato respiratório superior 9,5%          Tremor 2,4%          Boca seca 3%</p>	<p><b>Naltrexona- bupropiona 32/360 mg</b></p> <p>Náusea 42,3          Constipação 17,7%          Vômito 18,3%          Diarreia 15,6%          Dor de cabeça 13,8%          Tontura 11,7%          Nasofaringite 8,4%          Hipertensão 9,9%          Infecção trato respiratório superior 7,8%          Tremor 6,6%          Boca seca 6,3%</p>
Le Roux <i>et al.</i> , 2017	3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial	<p>Liraglutida 3,0mg (n=1505)</p> <p>Placebo (n=749)</p>	<p>Náusea 125 (17%)          Diarreia 107 (14%)          Constipação 85 (11%)          Vômito 40 (5%)          Dispepsia 35 (5%)          Dor abdominal 38 (5%)          Refluxo gastroesofágico 18 (2%)          Flatulência 20 (3%)          Redução apetite 26 (4%)          Fadiga 57 (8%)          Hematoma no local de injeção 60 (8%)          Nasofaringite 209 (28%)          Infecção trato respiratório superior 119 (16%)          Sinusite 65 (9%)          Bronquite 62 (9%)          Tosse 59 (8%)          Infecção trato urinário 43 (6%)          Dor em costas 120 (16%)</p>	<p><b>Liraglutida 3,0mg</b></p> <p>Náusea 614 (41%)          Diarreia 379 (25%)          Constipação 331 (22%)          Vômito 295 (20%)          Dispepsia 154 (10%)          Dor abdominal 114 (8%)          Refluxo gastroesofágico 98 (7%)          Flatulência 81(5%)          Redução apetite 164 (11%)          Fadiga 152 (10%)          Hematoma no local de injeção 91 (6%)          Nasofaringite 396 (26%)          Infecção trato respiratório superior 235 (16%)          Sinusite 128 (9%)          Bronquite 114 (8%)          Tosse 111 (7%)</p>

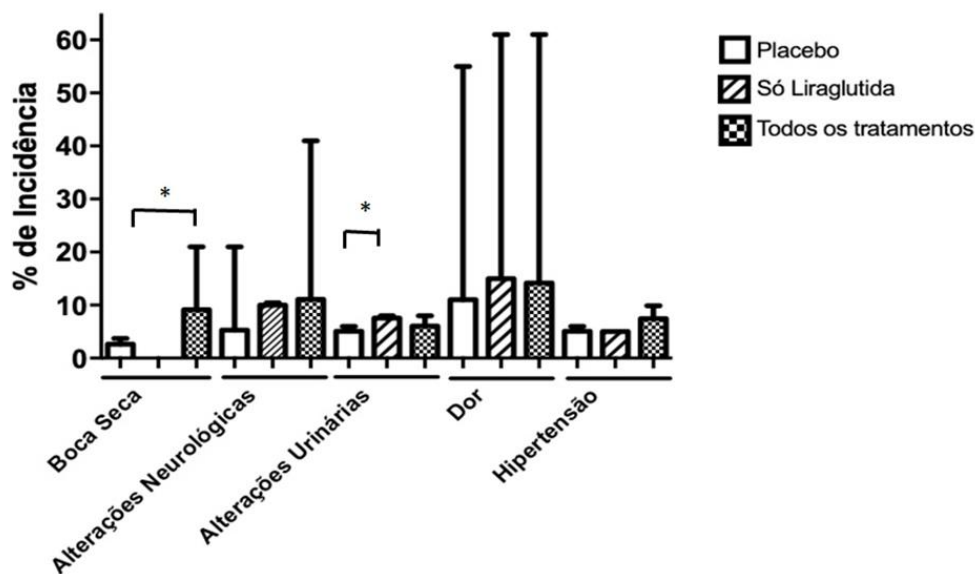
			Atralgia 97 (13%) Dor de cabeça 122 (16%) Hipertensão 47(6%) Tontura 54(7%)	Infecção trato urinário 121 (8%) Dor em costas 200 (13%) Atralgia 184 (12%) Dor de cabeça 270 (18%) Hipertensão 75(5%) Tontura 146 (10%)
O'Neil <i>et al.</i> , 2018	Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial	Semaglutida 0,4 mg FE (n=103) Liraglutida 3,0 mg (n=103) Placebo (n=136)	Náusea 24 (18%) Diarreia 16 (12%) Constipação 6 (12%) Nasofaringite 16 (12%) Vômito 6 (4%) Redução apetite 5 (4%) Dor de cabeça 15 (11%)	<b>Semaglutida 0,4mg FE</b>  Náusea 50 (49%) Diarreia 28 (27%) Constipação 29 (28%) Nasofaringite 20 (19%) Vômito 23 (22%) Redução apetite 20 (19%) Dor de cabeça 11 (11%)  <b>Liraglutida 3.0mg</b>  Náusea 46 (45%) Diarreia 29 (28%) Constipação 24 (23%) Nasofaringite 16 (16%) Vômito 11 (11%) Redução apetite 12 (12%) Dor de cabeça 15 (15%)
Pi-Sunyer <i>et al.</i> , 2015	A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management	Liraglutida 3,0 mg (n=2487) Placebo (n=1244)	Náusea 183 (14,7%) Diarreia 115 (9,3%) Constipação 108 (8,7%) Vômito 51 (4,1%) Dispepsia 39 (3,1) Dor abdominal 43 (5,5%) Nasofaringite 234 (18,8%) Infecção trato respiratório superior 122 (9,8%) Sinusite 73 (5,9) Dor de cabeça 154 (12,4%) Tontura 60 (4,8%) Redução apetite 38 (3,1%) Dor em costas 105 (8,5%) Atralgia 71 (5,7%)	<b>Liraglutida 3,0 mg</b>  Náusea 997 (40,2%) Diarreia 518 (20,9%) Constipação 495 (20%) Vômito 404 (16,3%) Dispepsia 236 (9,5) Dor abdominal 130 (5,2%) Nasofaringite 427 (17,2%) Infecção trato respiratório superior 213 (8,6%) Sinusite 128 (5,2%) Dor de cabeça 327 (13,2%) Tontura 167 (6,7%) Redução apetite 267 (10,8%) Dor em costas 171 (6,9%) Atralgia 127 (5%)

			Fadiga 65 (5,2%) Hematoma no local de injeção 93 (7,5%)	Fadiga 185 (7,5%) Hematoma no local de injeção 142 (5,7%)
Wadden <i>et al.</i> , 2011	Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial	Naltrexona- bupropiona 32/360 mg (n = 591)  Placebo (n =202)	Náusea 21 (10,5%) Dor de cabeça 35 (17,5%) Constipação 28 (14,0%) Tontura 9 (4,5%) Insônia 12 (6,0 %) Vômito 13 (6,5%) Boca seca 6 (3,0%) Ansiedade 7 (3,5%) Tremor 2 (1,0%) Dor abdominal superior 3 (1,5%) Zumbido 1(0,5%) Humor deprimido 8 (4,0%)	<b>Naltrexona- bupropiona 32/360 mg</b>  Náusea 199 (34,1%) Dor de cabeça 139 (23,8%) Constipação 141 (24,1%) Tontura 85 (14,6%) Insônia 51(8,7 %) Vômito 64 (11,0%) Boca seca 47 (8,0%) Ansiedade 30 (5,1%) Tremor 34 (5,8%) Dor abdominal superior 32 (5,5%) Zumbido 31(5,3%) Humor deprimido 11 (1,9%)
Wadden <i>et al.</i> , 2013	Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study.	Liraglutida 3,0 mg (n = 212)  Placebo (n = 210)	Náusea 36 (17,1%) Constipação 26 (12,4%) Diarreia 26 (12,4%) Vômito 5 (2,4%) Dispepsia 4 (1,9) Dor abdominal 3 (1,4) Sinusite 27 (12,9%) Infecção trato urinário 11 (5,2%) Tosse 11 (5,2%) Dor de cabeça 26 (12,4%) Tontura 18 (8,6%) Hematoma no local da injeção 24 (11,4%) Fadiga 11 (5,2%) Dor em costas 20 (9,5%) Atralgia 13 (6,2%) Redução do apetite 3 (1,4%)	<b>Liraglutida 3,0 mg</b>  Náusea 101 (47,6%) Constipação 57 (26,9%) Diarreia 38 (17,9%) Vômito 35 (16,5%) Dispepsia 20 (9,4%) Dor abdominal 14 (6,6) Sinusite 16 (7,5%) Infecção trato urinário 15 (7,1%) Tosse 14 (6,6%) Dor de cabeça 27 (12,7%) Tontura 22 (10,4%) Hematoma no local da injeção 17 (8%) Fadiga 17 (8%) Dor em costas 11 (5,2%) Atralgia 12 (5,7%) Redução do apetite 21 (9,9%)
Wadden <i>et al.</i> , 2019	Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial	Liraglutida 3,0 mg (n=50)  Placebo (n=50)	Náusea 4(8%) Constipação 1(2%) Infecção respiratória superior 8 (16%) Gastroenterite 6(12%) Diarreia 2(4%) Vômito 3(6%)	<b>Liraglutida 3,0 mg</b>  Náusea 18 (36%) Constipação 15 (30%) Infecção respiratória superior 16 (32%) Gastroenterite 10 (20%) Diarreia 6 (12%) Vômito 6 (12%)

Wadden <i>et al.</i> , 2020	Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial	Grupo 1: IBT + liraglutida 3.0mg (n=142) Grupo 2: IBT + placebo (n=140)	Náusea 25 (17,9%) Constipação 26 (18,6%) Diarreia 23 (16,4%) Vômito 7 (5%) Desconforto abdominal 4 (2,9%)	<b>Liraglutida 3,0mg</b> Náusea 68 (47,9%) Constipação 43 (30,3%) Diarreia 31 (21,8%) Vômito 33 (23,2%) Desconforto abdominal 8 (5,6%)
-----------------------------	--	--	---	---



(A)



(B)

**FIGURA 8**

As figuras (A) e (B) representam as incidências de diferentes efeitos adversos encontrados nos estudos para placebo, liraglutida e todos o outros tratamentos farmacológicos juntos (orlistate, fentermina-topiramato, naltrexona-bupropiona, semaglutida). A presença de náusea ou vômito, quando comparada entre as diferentes intervenções demonstrou incidência maior com liraglutida, seguido dos outros agentes emagrecedores. \*Apresenta um valor  $P < 0,05$ ; \*\* apresenta um valor  $P < 0,001$ .