

# Evidências científicas no tratamento da obesidade

---

Paulo Augusto Carvalho  
Miranda





## DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

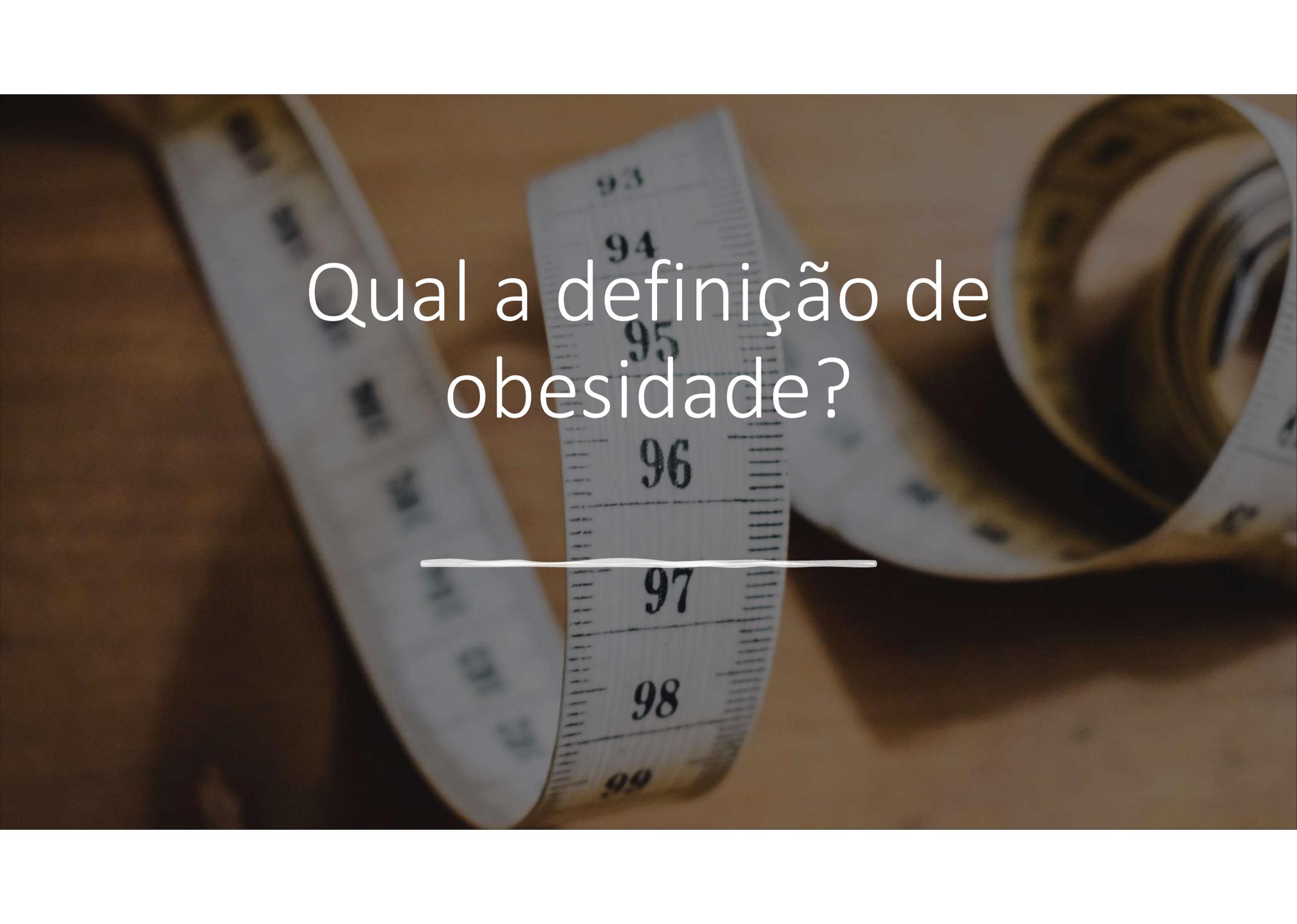
**Paulo Augusto Carvalho Miranda**

**CRM: 35.738 // RQE: 24441**

- De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução RDC 96/2008 da Agência de Vigilância Sanitária declaro que exerço atividades remuneradas para as seguintes empresas:
- **Conferencista:** AstraZeneca, Boehringer, Merck, Novo Nordisk e Ipsen
- **Consultoria/Produção e avaliação de material educativo:** Novo Nordisk e Ipsen



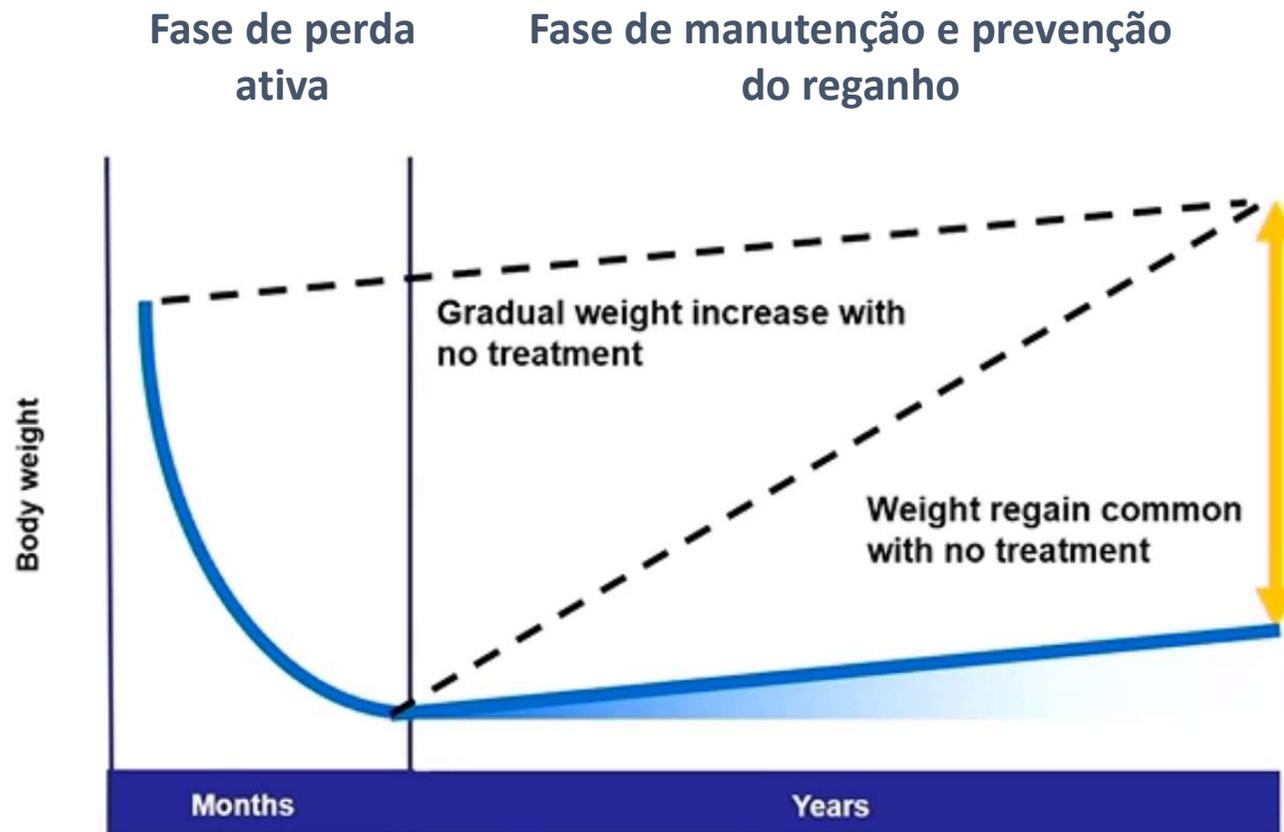
1. Morton GJ, et al. *Nature* 2006;443(7109):289-295. 2. Zheng H, et al. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(Suppl 2):S8-13. 3. Macht M. *Appetite* 2008;50(1):1-11.



Qual a definição de  
obesidade?

---

# Benefícios e objetivos da perda de peso



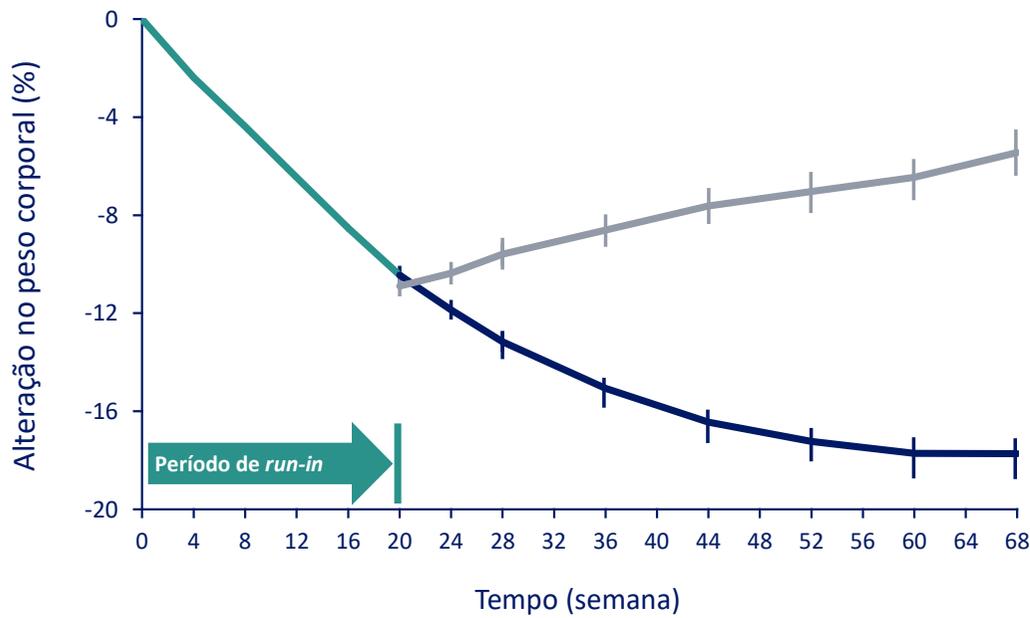
## Benefícios clínicos de longo prazo

- Reduz o risco de DM e melhora o seu controle
- Reduz o risco cardiovascular
- Reduz perdas funcionais
- Melhora qualidade de vida

# Alteração no peso corporal (semanas 0–68)

## STEP 4

Alteração observada no peso corporal ao longo do tempo (Média na semana 0: 107,2 kg)



Semaglutida (run-in) Semaglutida 2,4 mg Placebo

No estudo:

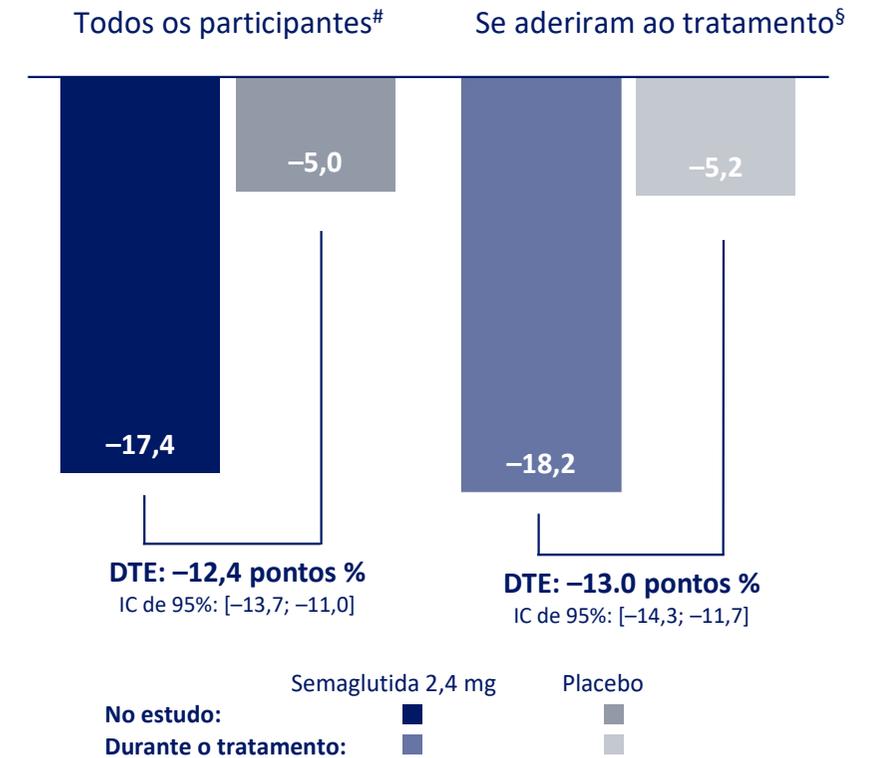
#Estimativa da política de tratamento (independente da aderência ao tratamento). §Estimativa da medicação do estudo.

As barras de erro são +/- erro padrão da média.

IC, intervalo de confiança; DTE, diferença de tratamento estimada; IT, no estudo; OT, no tratamento.

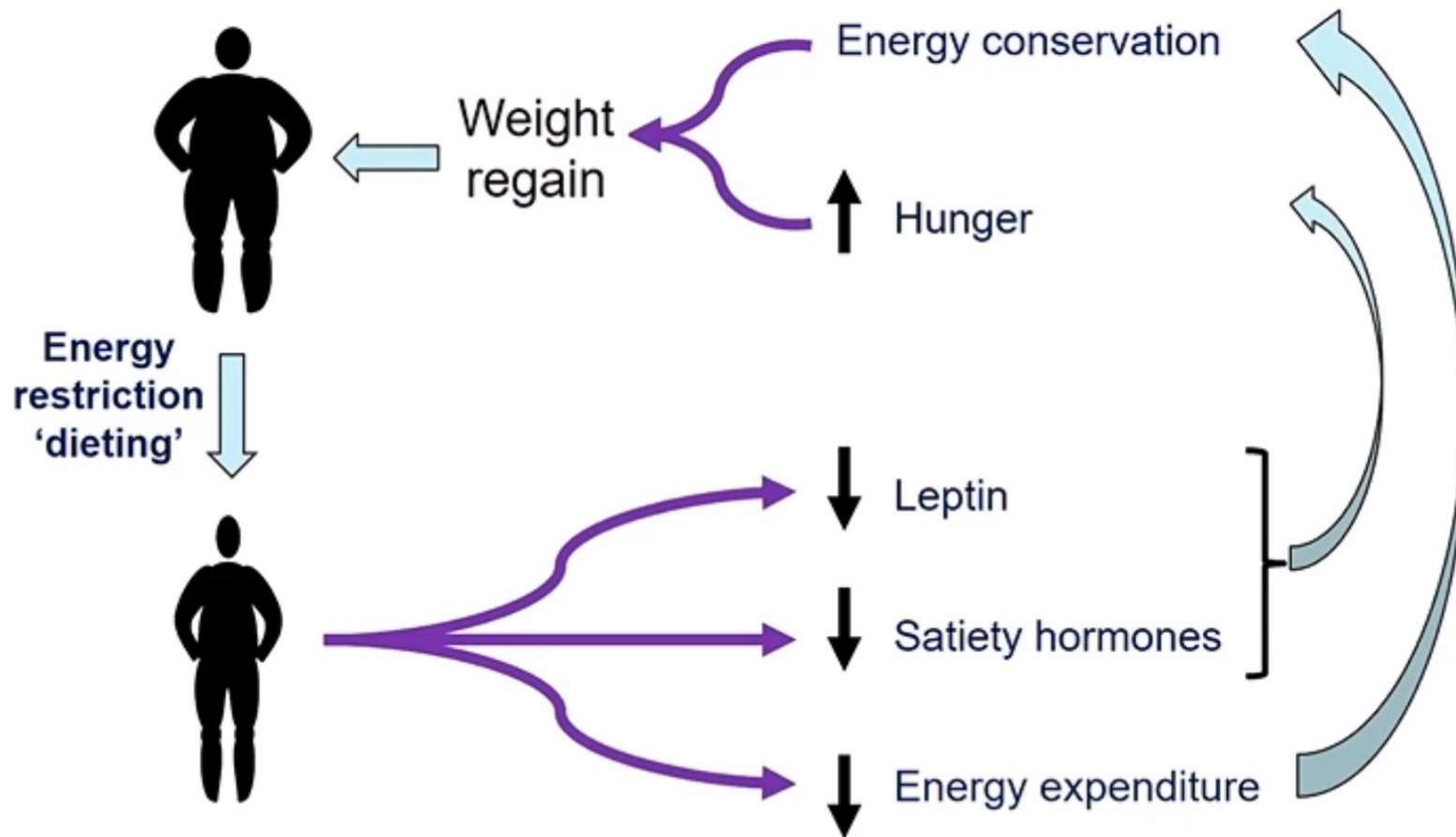
Rubino et al. JAMA. 2021;325:1414-25.

Alteração estimada da semana 0 até a semana 68

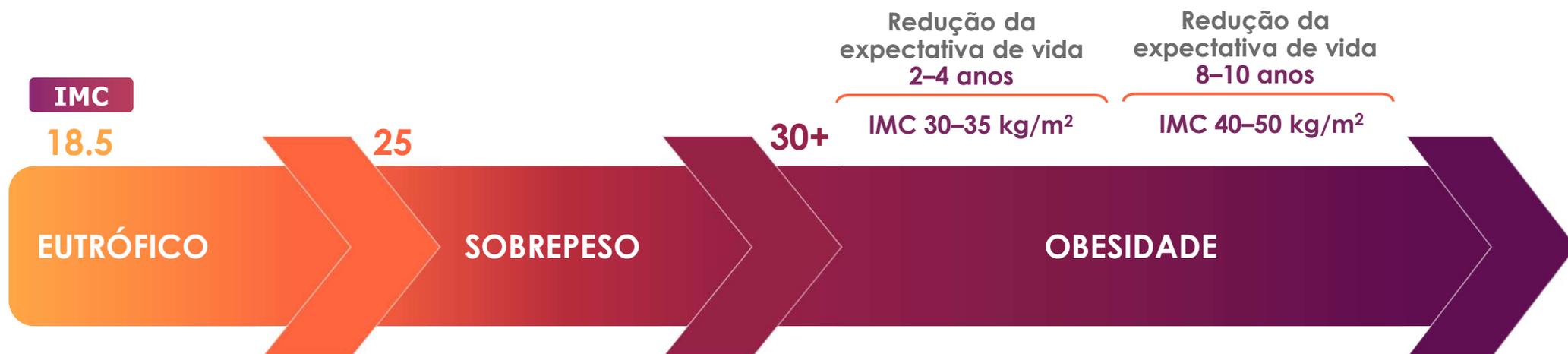


Semaglutida 2,4 mg Placebo  
No estudo: ■ ■  
Durante o tratamento: ■ ■

# Efeitos da restrição energética

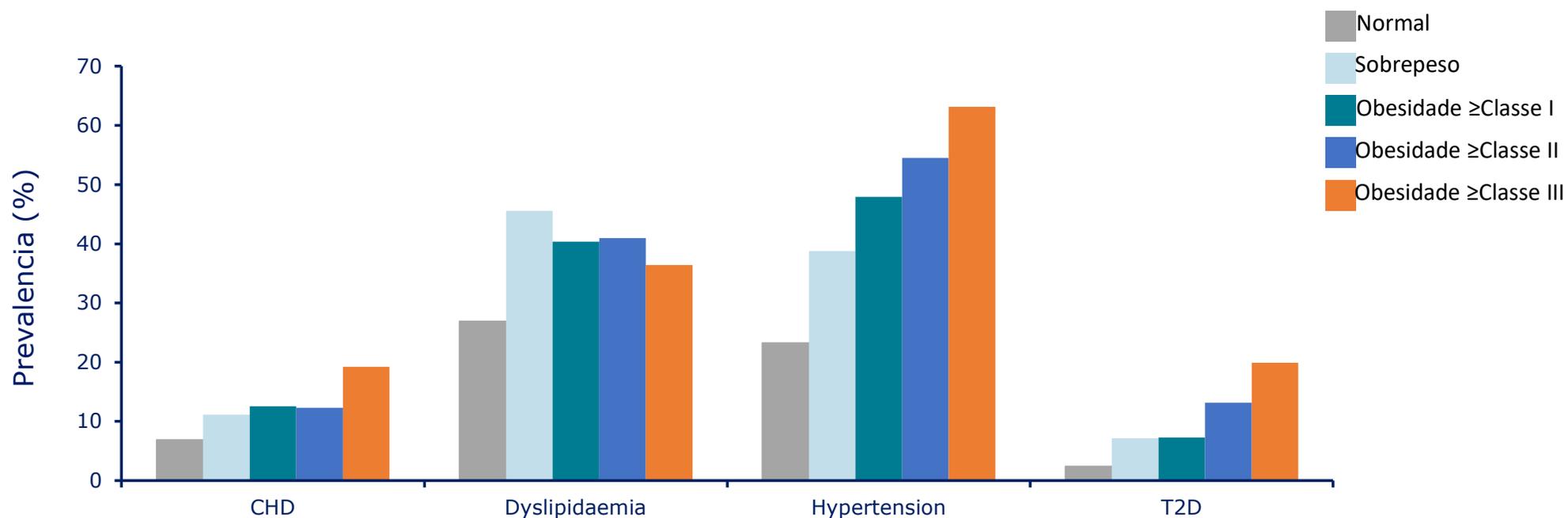


# A obesidade é uma doença crônica com sérias implicações para a expectativa de vida<sup>1</sup>



1. Colaboração em Estudos Prospectivos, Whitlock G, et al. Lancet 2009;373(9669):1083-1096. 30. Garvey WT, et al; Revisores das Diretrizes de Prática Clínica de Obesidade da AACE/ACE. Endocr Prática 2016;22(Suppl 3):1-203.

# A Prevalência das Doenças Relacionadas a Obesidade Geralmente Aumenta com o IMC



Data taken from the female population. CHD, coronary heart disease; T2D, type 2 diabetes

# Objetivos do tratamento da obesidade

- Diminuição da gordura corporal, preservando ao máximo a massa magra
- Promoção da manutenção de perda de peso;
- Impedimento de ganho de peso futuro;
- Educação alimentar e nutricional que vise à perda de peso, por meio de escolhas alimentares adequadas e saudáveis;
- Redução de fatores de risco cardiovasculares associados à obesidade (hipertensão arterial, dislipidemia, pré-diabete ou diabete melito);
- Resultar em melhorias de outras comorbidades (apneia do sono, osteoartrite, risco neoplásico, etc.);
- Recuperação da autoestima;
- Aumento da capacidade funcional e da qualidade de vida

# Metas do tratamento da obesidade

Controle do peso

Melhora da  
qualidade de vida

Controle e redução  
das doenças  
associadas à  
obesidade

Aumento da  
expectativa de vida

O critério para perda de peso bem-sucedida é a manutenção de uma perda ponderal igual ou superior a 10% do peso inicial após 1 ano. Este percentual já é suficiente para melhorias significativas nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos. No entanto, é extremamente difícil manter essa perda de peso a longo prazo

Proposta de classificação da obesidade com base no histórico de peso, pelas sociedades médicas brasileiras (SBEM e ABESO)

- Classificação da obesidade em “**reduzida**” ou “**controlada**”
- Objetivo é que médico e paciente discutam objetivos com base no peso máximo atingido na vida (MWAL) e que as respostas a intervenções sejam avaliadas com essa variável.

**Table 1.** Proposed classification of “reduced” and “controlled” obesity based on maximum body mass index (BMI)

Maximum BMI	Unchanged*	Reduced*	Controlled*
30-40 kg/m <sup>2</sup>	<5%	5-9.9%	>10%
40-50 kg/m <sup>2</sup>	<10%	10-14.9%	>15%

- Destinado a adultos de 18 a 65 anos e com valores de IMC entre 30 e 50 kg/m<sup>2</sup>;
- Metodologia ainda a ser padronizada antes de ser incorporada às diretrizes.

**Difusão dos benefícios clínicos derivados da modesta perda de peso, permitindo se concentrar em estratégias de manutenção do peso**

**MWAL: maximum weight attained in life:** peso máximo atingido na vida.

# Alvos de perda de peso para o controle de comorbidades

Diagnóstico	Perda de peso alvo, %	Resultado esperado	Diagnóstico	Perda de peso alvo, %	Resultado esperado
 Síndrome metabólica	10	Prevenção de diabetes tipo 2	 SOP	5–15	Ovulação; redução do hirsutismo; redução dos níveis de andrógenos; aumento da sensibilidade à insulina
 Diabetes tipo 2	5–15	Redução de HbA <sub>1c</sub> ; redução da medicação para diabetes; remissão do diabetes	 Apneia do sono	7–11	Redução do índice de apneia/hipopneia
 Dislipidemia	5–15	Redução de triglicerídeos; aumento de HDL, redução de LDL	 Asma	7–8	Melhora de VEF1
 Hipertensão	5–15	Redução de pressão arterial; redução na medicação	 DRGE	≥10	Redução de sintomas
 DHNA	10-40	Redução de inflamação hepática, lesão hepatocelular e fibrose			

Durrer Schutz D et al. *Obes Facts* 2019;12:40–66; Garvey WT, et al. *Endocrine Practice*. 2016 Jul;22:1–203.,

# Terapias para o tratamento da obesidade

Mudanças de hábitos de vida

Práticas Integrativas e Complementares em Saúde

MIHV + Tratamento farmacológico

MIHV + Tratamento cirurgico

## Alimentação Saudável

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

## Atividade Física

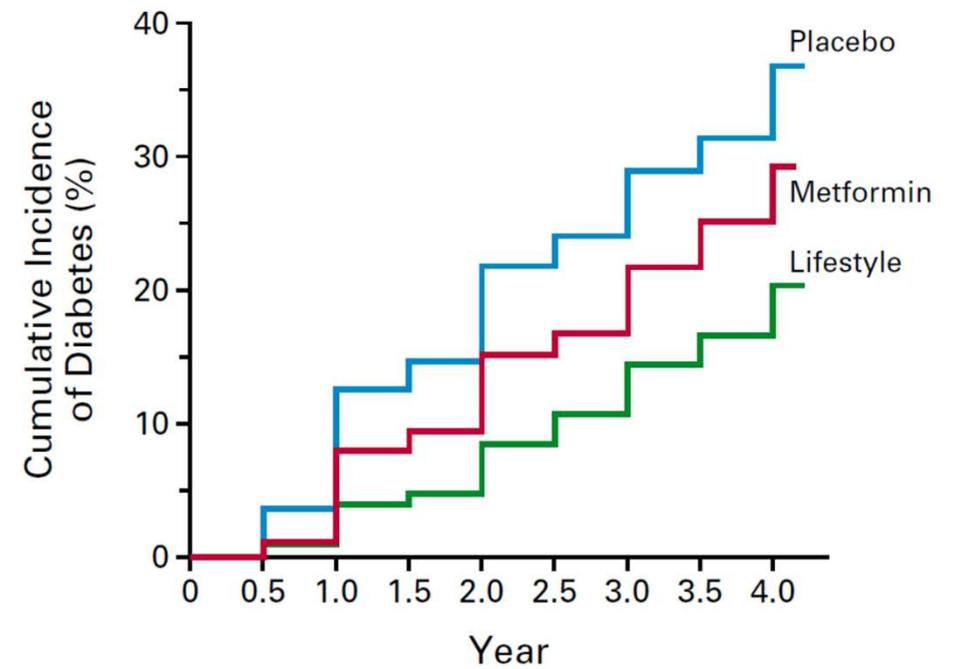
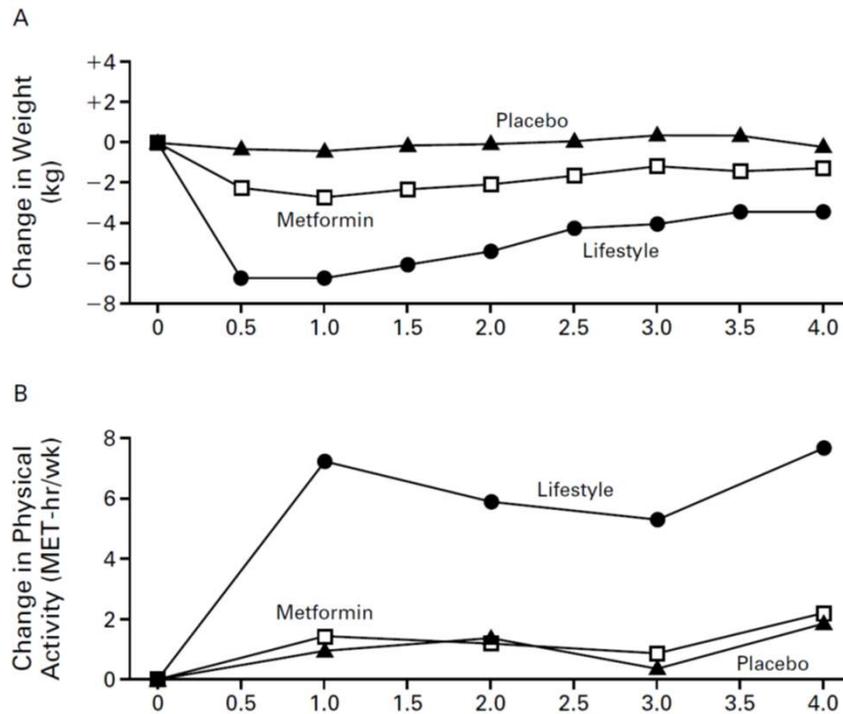
- Recomenda-se prática de exercícios físicos combinados (aeróbicos e resistidos);
- Idosos devem se manter ativos. Exercícios físicos combinados e para melhora do equilíbrio devem ser realizados de acordo com estado de saúde.
- A prática de atividade física pode ser feita individualmente ou em grupos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

## Suporte Psicológico

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

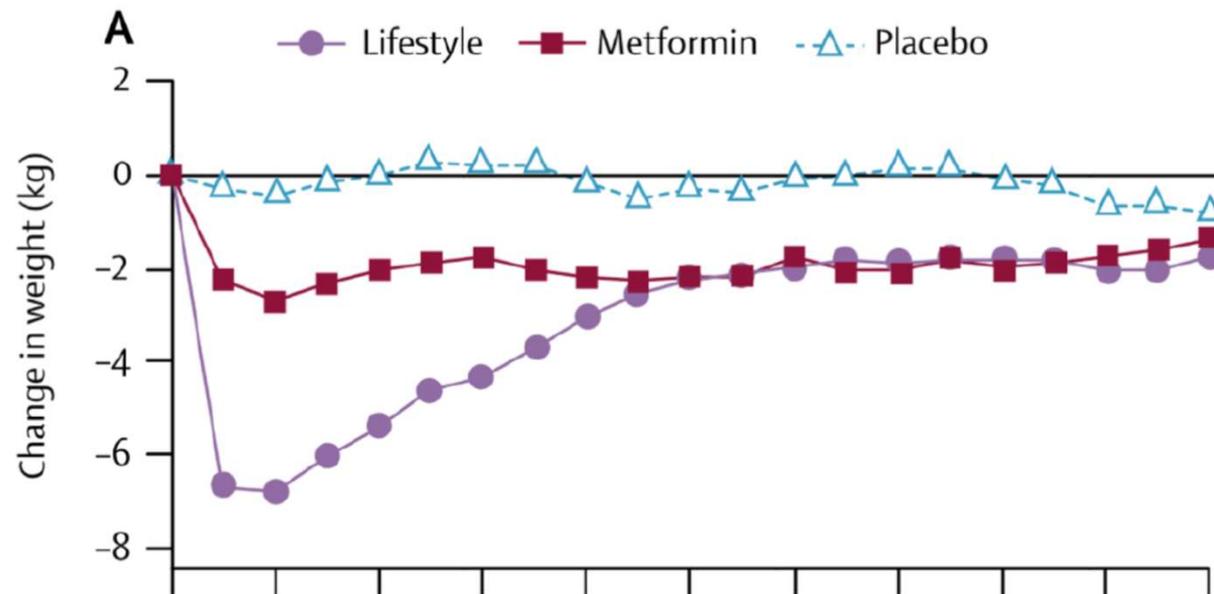
# REDUÇÃO NA INCIDÊNCIA DO DIABETES TIPO 2 COM INTERVENÇÃO NO ESTILO DE VIDA OU METFORMINA

## DIABETES PREVENTION PROGRAM



N= 3234 // Idade= 50 anos // IMC= 34 kg/m<sup>2</sup>  
 Gj= 106mg/dl // TOTG= 164 mg/dl // A1c= 5,9%

# DPP 10 anos



**Diabetes incidence rates during DPP:**  
**4.8 cases per 100 in the ILI group**  
**7.8 in the metformin group**  
**11.0 in the placebo group**

**Diabetes incidence rates in DPPOS:**  
**5.9 per 100 person-years for ILI group**  
**4.9 for metformin**  
**5.6 for placebo**

**Diabetes incidence in the 10 was reduced:**  
**34% in the ILI group**  
**18% in the metformin group**

ORIGINAL ARTICLE

# Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

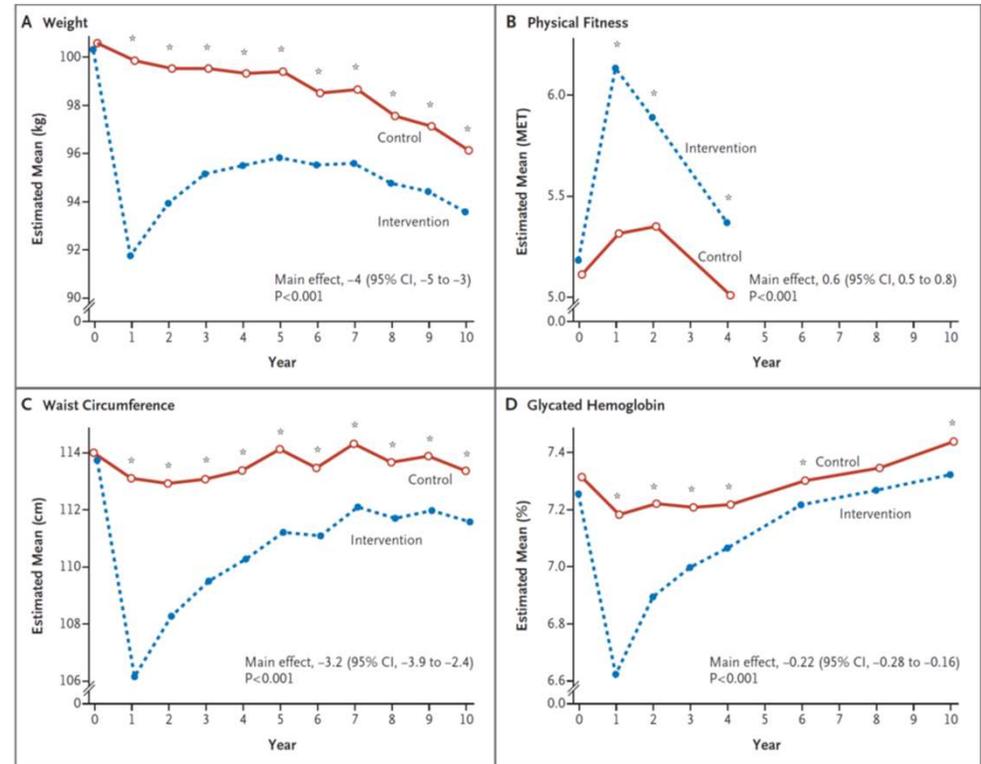
The Look AHEAD Research Group\*

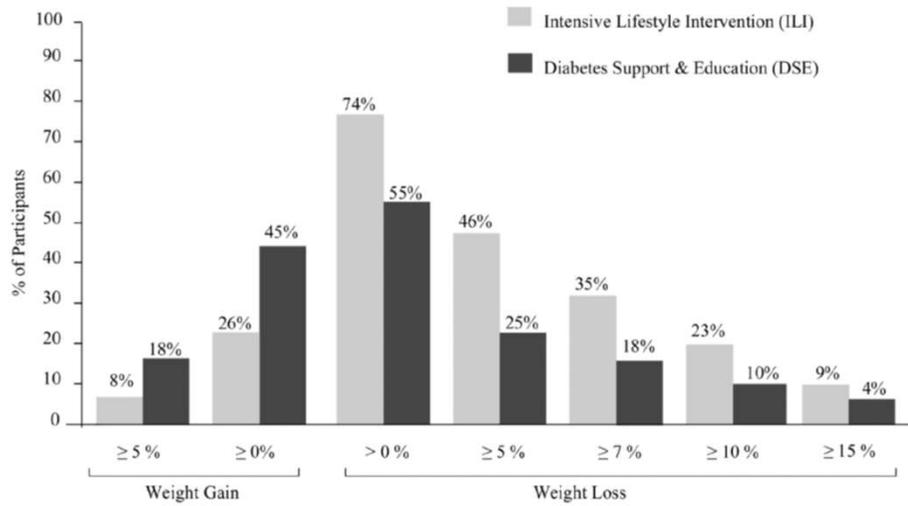
**METHODS**

In 16 study centers in the United States, we randomly assigned 5145 overweight or obese patients with type 2 diabetes to participate in an intensive lifestyle intervention that promoted weight loss through decreased caloric intake and increased physical activity (intervention group) or to receive diabetes support and education (control group). The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for angina during a maximum follow-up of 13.5 years.

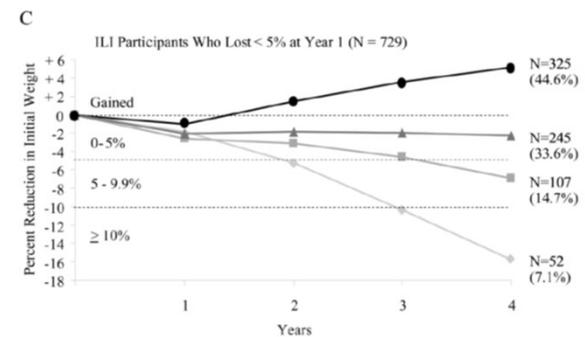
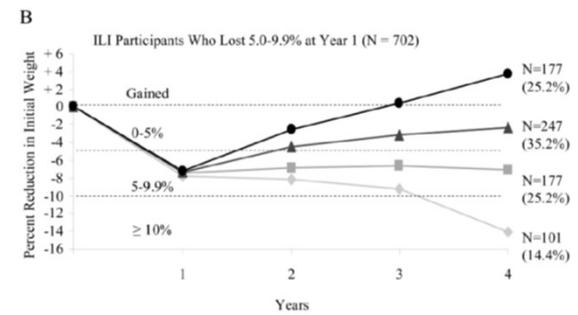
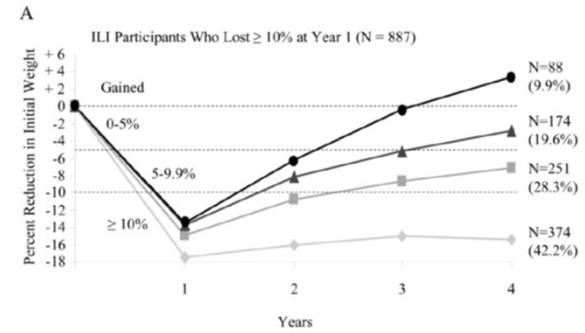
**RESULTS**

The trial was stopped early on the basis of a futility analysis when the median follow-up was 9.6 years. Weight loss was greater in the intervention group than in the control group throughout the study (8.6% vs. 0.7% at 1 year; 6.0% vs. 3.5% at study end). The intensive lifestyle intervention also produced greater reductions in glycated hemoglobin and greater initial improvements in fitness and all cardiovascular risk factors, except for low-density-lipoprotein cholesterol levels. The primary outcome occurred in 403 patients in the intervention group and in 418 in the control group (1.83 and 1.92 events per 100 person-years, respectively; hazard ratio in the intervention group, 0.95; 95% confidence interval, 0.83 to 1.09;  $P=0.51$ ).





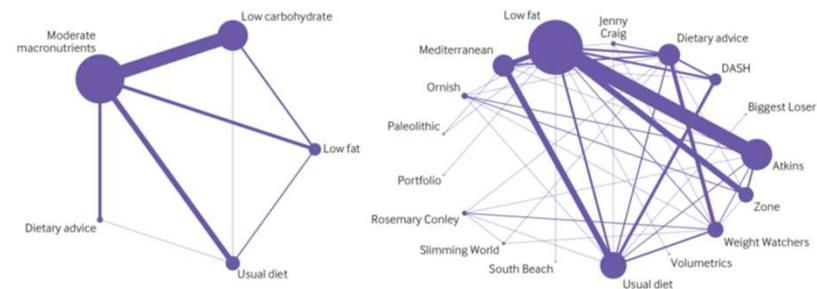
*Obesity (Silver Spring)*. 2011 October ; 19(10)



## Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials

Long Ge,<sup>1,2,3</sup> Behnam Sadeghirad,<sup>3,4</sup> Geoff D C Ball,<sup>5</sup> Bruno R da Costa,<sup>6,7,8</sup> Christine L Hitchcock,<sup>5,9</sup> Anton Svendrovski,<sup>9</sup> Ruhi Kiflen,<sup>3</sup> Kalimullah Quadri,<sup>10</sup> Henry Y Kwon,<sup>11</sup> Mohammad Karamouzian,<sup>12,13</sup> Thomasin Adams-Webber,<sup>14</sup> Waleed Ahmed,<sup>15</sup> Samah Damanhoury,<sup>16</sup> Dena Zeraatkar,<sup>3</sup> Adriani Nikolakopoulou,<sup>17</sup> Ross T Tsuyuki,<sup>18</sup> Jinhui Tian,<sup>19</sup> Kehu Yang,<sup>1,19</sup> Gordon H Guyatt,<sup>3</sup> Bradley C Johnston<sup>3,9,20</sup>

doi: 10.1136/bmj.m696 | *BMJ* 2020;369:m696 | thebmj



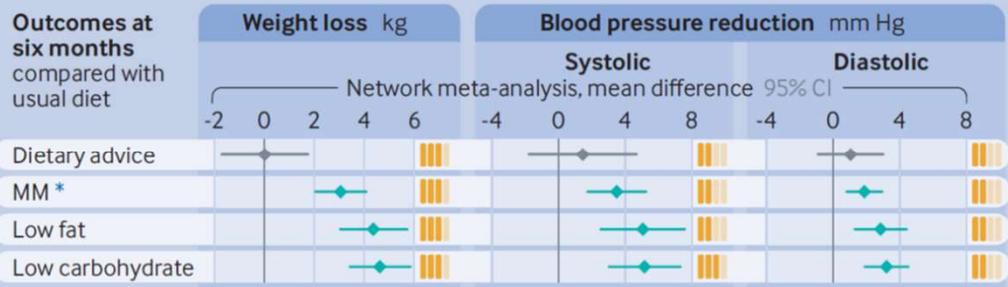
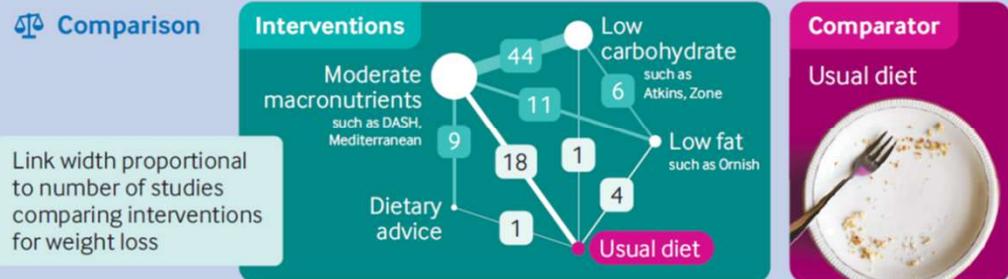
## Do macronutrient diet patterns work?

Comparing 14 diets for weight and blood pressure reduction

**Summary**  Most macronutrient diets, over six months, resulted in modest weight loss and improved blood pressure. At 12 months, weight reduction diminished, and blood pressure improvements largely disappeared

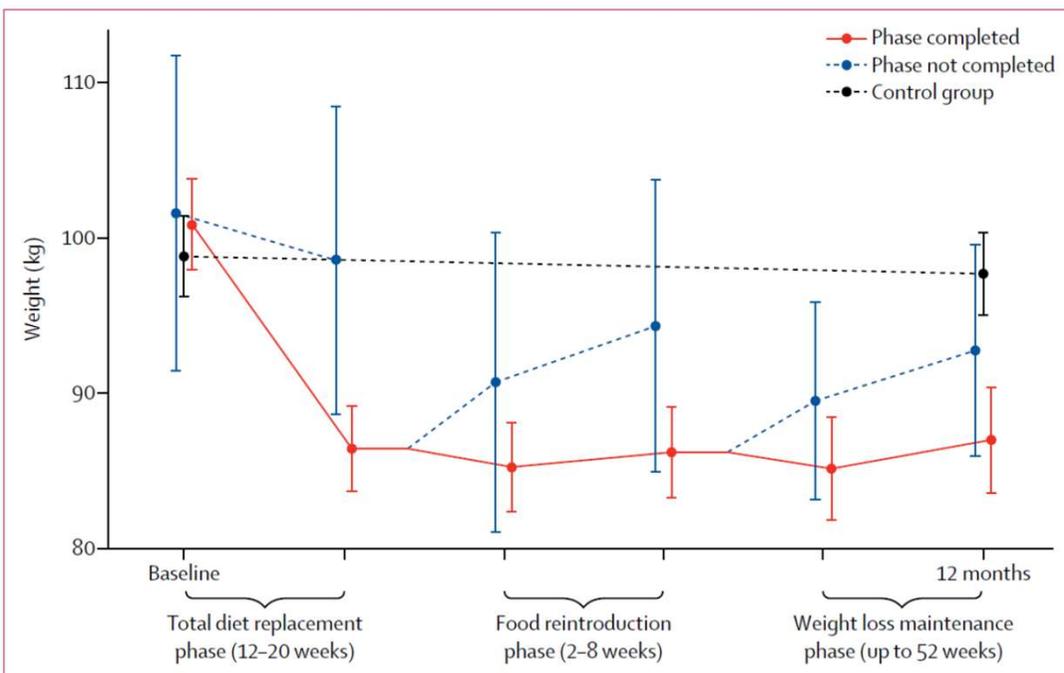
**Study design**  Systematic review with network meta-analysis | Heterogeneous participants, including those with cardiovascular risk factors

**Data sources**  121 RCTs |  21 942 participants | Mean age: 49.0 years | Median 69% women | Median intervention length: 26 weeks



<http://bit.ly/BMJmndiet> \* MM = Moderate macronutrients GRADE score  Low  Moderate © 2020 BMJ Publishing group Ltd.

# Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT)



**DM < 06 anos**

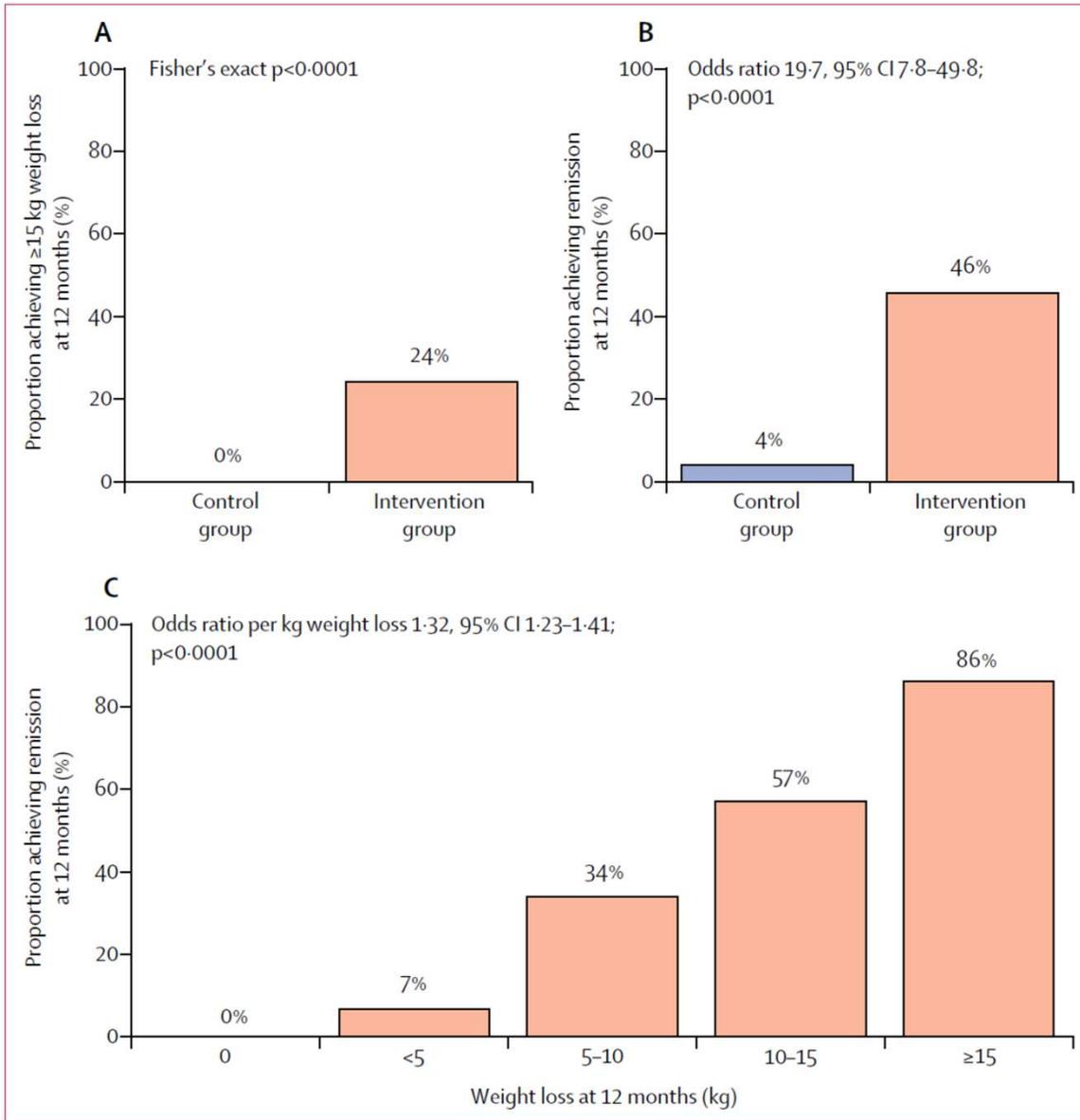
**IMC 27 a 45kg/m<sup>2</sup>**

**Sem uso de Insulina**

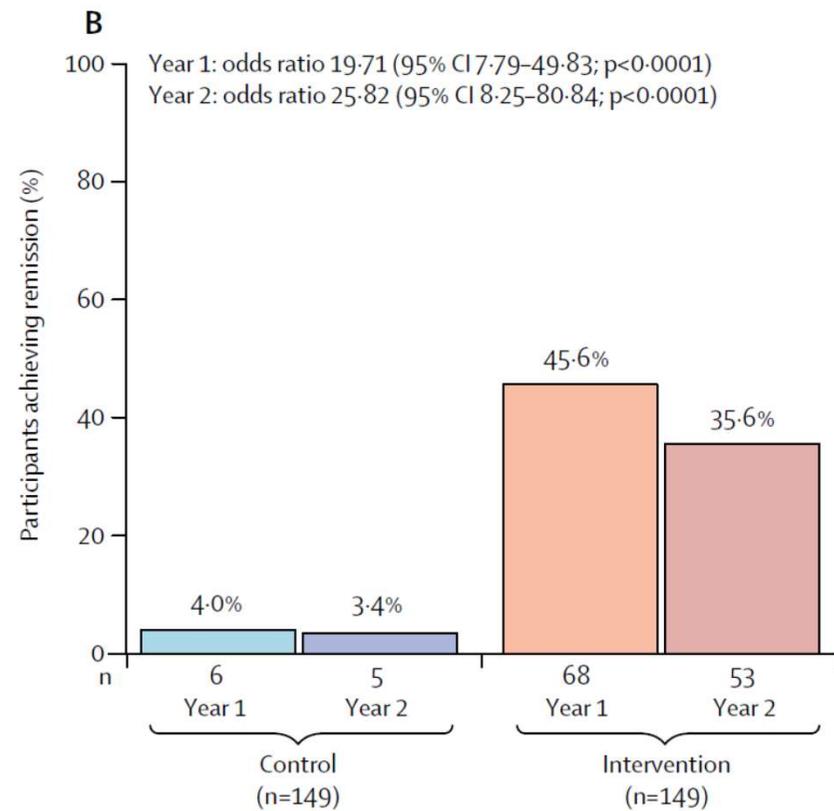
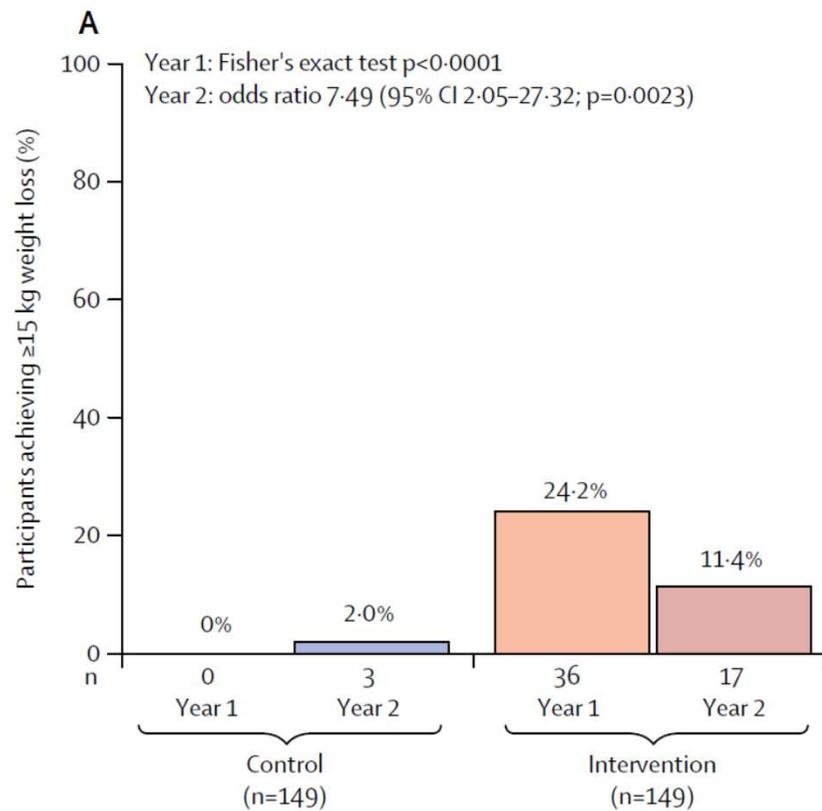
**Objetivo primário:**

**Remissão do Diabetes**

**(A1c < 6,5% e interrupção do uso de medicações anti-hiperglicemiantes)**



# Durabilidade de uma intervenção de gerenciamento de peso liderada por atenção primária para a remissão do diabetes tipo 2.





Medicamentos  
aprovados  
para o  
tratamento da  
obesidade no  
Brasil

---

Sibutramina

---

Orlistate

---

Liraglutida

---

Bupropiona + Naltrexona

---

Semaglutida

# Medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade no Brasil

Medicamento	Perda de peso atingida em 12 meses	Estudo de segurança cardiovascular	Custo
Sibutramina	5%	SIM**	\$
Orlistate	3%	NÃO	\$\$
Liraglutida	7,2%	SIM*	\$\$\$\$
Bupropiona + Nalterxona	6%	NÃO	\$\$\$\$
Semaglutida	16%	SIM***	\$\$\$\$\$

# Impacto do tratamento sobre mortalidade e desfechos cardiovasculares

# Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial



The Look AHEAD Research Group\*

## Summary

**Background** Findings from the Look AHEAD trial showed no significant reductions in the primary outcome of cardiovascular disease incidence in adults with type 2 diabetes randomly assigned to an intensive lifestyle intervention for weight loss compared with those randomly assigned to diabetes support and education (control). We examined whether the incidence of cardiovascular disease in Look AHEAD varied by changes in weight or fitness.

**Methods** Look AHEAD was a randomised clinical trial done at 16 clinical sites in the USA, recruiting patients from Aug 22, 2001, to April 30, 2004. In the trial, 5145 overweight or obese adults aged 45–76 years with type 2 diabetes were assigned (1:1) to an intensive lifestyle intervention or diabetes support and education. In this observational, post-hoc analysis, we examined the association of magnitude of weight loss and fitness change over the first year with incidence of cardiovascular disease. The primary outcome of the trial and of this analysis was a composite of death from cardiovascular causes, non-fatal acute myocardial infarction, non-fatal stroke, or admission to hospital for angina. The secondary outcome included the same indices plus coronary artery bypass grafting, carotid endarterectomy, percutaneous coronary intervention, hospitalisation for congestive heart failure, peripheral vascular disease, or total mortality. We adjusted analyses for baseline differences in weight or fitness, demographic characteristics, and risk factors for cardiovascular disease. The Look AHEAD trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00017953.

**Findings** For the analyses related to weight change, we excluded 311 ineligible participants, leaving a population of 4834; for the analyses related to fitness change, we excluded 739 participants, leaving a population of 4406. In analyses of the full cohort (ie, combining both study groups), over a median 10.2 years of follow-up (IQR 9.5–10.7), individuals who lost at least 10% of their bodyweight in the first year of the study had a 21% lower risk of the primary outcome (adjusted hazard ratio [HR] 0.79, 95% CI 0.64–0.98;  $p=0.034$ ) and a 24% reduced risk of the secondary outcome (adjusted HR 0.76, 95% CI 0.63–0.91;  $p=0.003$ ) compared with individuals with stable weight or weight gain. Achieving an increase of at least 2 metabolic equivalents in fitness change was associated with a significant reduction in the secondary outcome (adjusted HR 0.77, 95% CI 0.61–0.96;  $p=0.023$ ) but not the primary outcome (adjusted HR 0.78, 0.60–1.03;  $p=0.079$ ). In analyses treating the control group as the reference group, participants in the intensive lifestyle intervention group who lost at least 10% of their bodyweight had a 20% lower risk of the primary outcome (adjusted HR 0.80, 95% CI 0.65–0.99;  $p=0.039$ ), and a 21% lower risk of the secondary outcome (adjusted HR 0.79, 95% CI 0.66–0.95;  $p=0.011$ ); however, change in fitness was not significantly associated with a change in the primary outcome.

**Interpretation** The results of this post-hoc analysis of Look AHEAD suggest an association between the magnitude of weight loss and incidence of cardiovascular disease in people with type 2 diabetes. These findings suggest a need to continue to refine approaches to identify individuals who are most likely to benefit from lifestyle interventions and to develop strategies to improve the magnitude of sustained weight loss with lifestyle interventions.

Lancet Diabetes Endocrinol 2016

Published Online  
August 30, 2016  
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30162-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30162-0)

See Online/Comment  
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30185-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30185-1)

\*Members listed at the end of the report and in the appendix

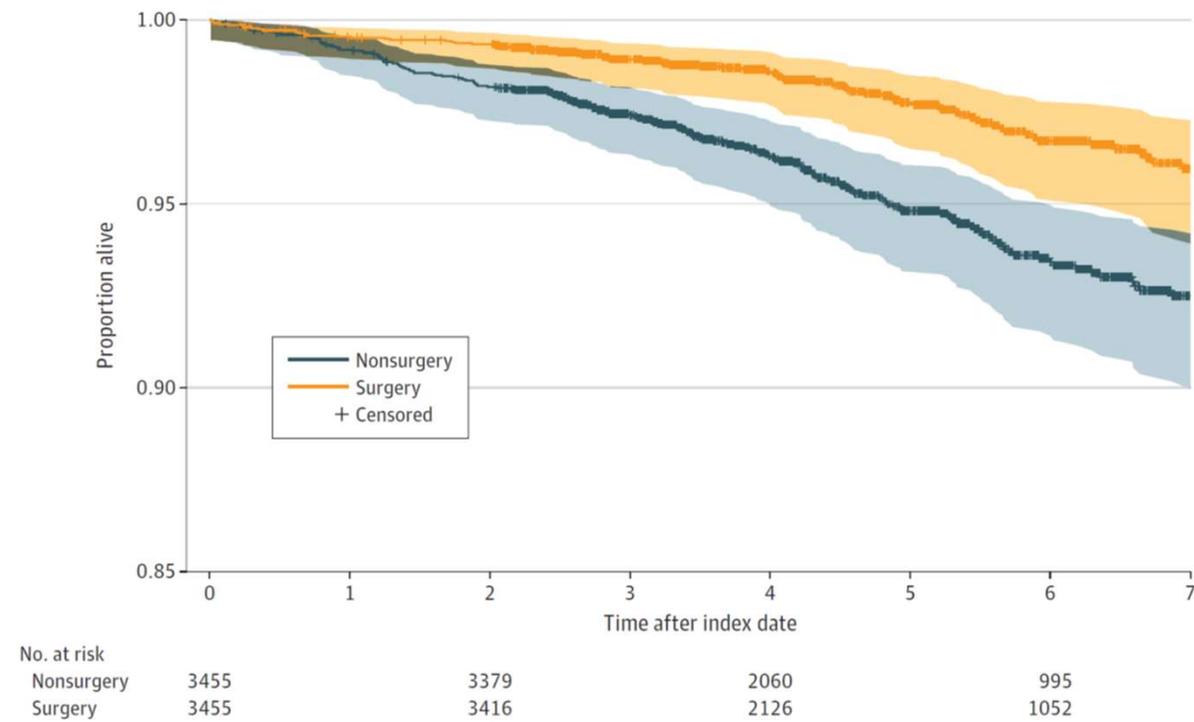
Correspondence to:  
Prof Edward W Gregg, Division of Diabetes Translation, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30341, USA  
[edg7@cdc.gov](mailto:edg7@cdc.gov)

See Online for appendix

## Association Between Bariatric Surgery and Major Adverse Diabetes Outcomes in Patients With Diabetes and Obesity

Aristithes G. Doumouras, MD, MPH; Yung Lee, MD; J. Michael Paterson, MSc; Hertzell C. Gerstein, MD, MSc; Baiju R. Shah, MD, PhD; Branavan Sivapathasundaram, MPH; Jean-Eric Tarride, PhD; Mehran Anvari, MD, PhD; Dennis Hong, MD, MSc

Figure 2. Kaplan-Meier Curves of All-Cause Mortality for Patients Who Underwent Bariatric Surgery and Matched Nonsurgical Controls



## Associação da cirurgia metabólico-bariátrica com a sobrevivência de longo prazo em adultos com e sem diabetes: uma meta-análise em uma única etapa de estudos de coorte pareados e estudos controlados prospectivos com 174.772 participantes.

7712 mortes durante o seguimento de 1.2 milhões de pacientes/ano

174 772 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica

Redução do HR de morte em 49.2% (95% CI 46.3–51.9,  $p < 0.0001$ )

Expectativa média de vida 6.1 anos (95% CI 5.2–6.9) maior do que o cuidado habitual

Indivíduos com DM (HR 0.409, 95% CI 0.370–0.453,  $p < 0.0001$ )

Indivíduos sem DM (HR 0.704, 0.588–0.843,  $p < 0.0001$ )

Expectativa média de vida 9.3 anos (95% CI 7.1–11.8) maior em pacientes com DM

Expectativa média de vida 5.1 anos (2.0–9.3) para os pacientes sem DM

NNT 10-anos foi 8.4 (95% CI 7.8–9.1) para adultos com DM

NNT 10 anos foi 29.8 (21.2–56.8) para adultos sem D

# SELECT: a CVOT in patients with overweight or obesity and CVD

## Trial design

### Primary objective

To demonstrate that s.c. semaglutide 2.4 mg once weekly **lowers the incidence of MACE** vs placebo, both added to standard of care in patients with established CV disease and overweight or obesity



### Key endpoints

**Primary:** Time from randomisation to first occurrence of MACE

**Secondary:** Time from randomisation to (first) occurrence of CV death or all-cause death

Semaglutide 2.4 mg is only approved in the US for chronic weight management and is under regulatory review in other countries including the EU. It may not be approved in your jurisdiction. Please refer to the SmpC approved by the authorities in your country. BMI, body mass index; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOT, cardiovascular outcome trial; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; MACE, major adverse cardiovascular events (CV death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke); s.c., subcutaneous. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597>. Accessed June 2021.

# SELECT: primary and key supportive secondary endpoints (semaglutide 2.4 mg vs placebo as add-on to SoC)

Redução de 20%

## Primary endpoint



Time from randomisation to first occurrence of MACE composed of:

- CV death
- Non-fatal MI
- Non-fatal stroke

## Additional CV endpoints



First occurrence of:

- Expanded composite CV endpoint\*
- Composite heart failure endpoint†
- Composite endpoint: all-cause death, non-fatal MI or non-fatal stroke

## New/worsening nephropathy



5-component composite endpoint:

- Persistent macroalbuminuria
- Persistent 50% reduction in eGFR vs baseline
- Persistent eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Chronic renal replacement therapy
- Renal death

## Other metabolic parameters



Change from randomisation to year 2 in:

- Blood pressure and pulse
- High-sensitivity C-reactive protein
- Lipids, body weight and waist circumference
- HbA<sub>1c</sub>
- Patient-reported outcomes



@sbemnacional



@pauloaugustomiranda



paulo.miranda@endocrino.org.br