

ORLISTATE PARA A REDUÇÃO DE PESO
EM INDIVÍDUOS COM SOBREPESO OU
OBESIDADE

DEZEMBRO/2019



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Razão de risco para perda de ao menos 5% do peso com o uso de orlistate.....	28
Figura 2. Razão de risco para perda de ao menos 10% do peso com o uso de orlistate.....	28
Figura 3. Razão de chances para perda de 10% do peso corporal.	34
Figura 4. Razão de chances para perda de 5% do peso corporal.	34
Figura 5. Meta-análise comparativa entre orlistate e placebo na redução do peso corporal (atualização da meta-análise de Khera et al., 2016) por subgrupo de tempo de acompanhamento.	35
Figura 6. <i>Funnel plot</i> referente aos estudos incluídos na meta-análise da redução de peso corporal.	36
Figura 7. Árvore de decisão do uso do orlistate + tratamento convencional na perda de peso significativa ($\geq 10\%$) comparado ao tratamento convencional isolado.	37
Figura 8. Meta-análise de proporção de indivíduos que atingiram perda de peso $\geq 10\%$ do grupo controle.	38
Figura 9. Meta-análise de proporção de indivíduos que atingiram perda de peso $\geq 10\%$ do grupo intervenção.....	39
Figura 10. Análise de custo-efetividade do uso do orlistate + tratamento convencional para perda ponderal $\geq 10\%$ comparado ao tratamento convencional isolado.	40
Figura 11. Procedimentos de redução de estômago aferidos e projetados.	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Apresentação de preços disponíveis para o orlistate.....	13
Quadro 2. Estratégias de busca por base de dados.....	14
Quadro 3. Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo PICO.	17
Quadro 4. Custos e efetividade relacionados ao tratamento com orlistate e ao tratamento convencional.	40
Quadro 5. Estimativa do quantitativo de indivíduos com sobrepeso e obesidade de 2020 a 2024.	42
Quadro 6. Custos unitário, mensal e anual por paciente do orlistate.....	42
Quadro 7. Análise de impacto orçamentário do orlistate para os anos de 2020 a 2024, com acesso de 100%.	43
Quadro 8. Impacto orçamentário do uso e acesso variáveis do orlistate nos anos de 2020 a 2024.	44
Quadro 9. Impacto orçamentário do orlistate para pacientes com sobrepeso ou obesidade com DM e DCV, nos anos de 2020 a 2024.	44
Quadro 10. Impacto orçamentário do uso e acesso variáveis do orlistate para pacientes com sobrepeso ou obesidade com DM e DCV, nos anos de 2020 a 2024.	45
Quadro 11. Custos unitário, mensal e anual por paciente do orlistate.....	46
Quadro 12. Estimativa do quantitativo de indivíduos com sobrepeso e obesidade de 2020 a 2024.	47
Quadro 13. Cenário 5 - Análise de impacto orçamentário do orlistate para os anos de 2020 a 2024.	48
Quadro 14. Cenário 6 - Análise de impacto orçamentário do orlistate para os anos de 2020 a 2024.	49
Quadro 15 - Medicamentos potenciais para o tratamento dos pacientes com $\text{imc} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ e alguma comorbidade associada ao sobrepeso (diabetes, hipertensão ou dislipidemia) e pacientes com $\text{imc} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ com ou sem comorbidade.	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese dos achados referentes ao uso do orlistate (tabela EtD).	52
---	----



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	I
LISTA DE QUADROS.....	I
LISTA DE TABELAS.....	I
SUMÁRIO.....	2
1. CONTEXTO	4
2. APRESENTAÇÃO	6
3. RESUMO EXECUTIVO	7
4. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
4.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	9
4.2. TRATAMENTO RECOMENDADO	10
5. TECNOLOGIA	10
5.1. FICHA TÉCNICA.....	10
5.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....	13
6. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	13
6.1. ORLISTATE PARA PERDA DE PESO CORPORAL.....	13
6.1.1. Estratégias de busca:.....	13
6.1.2. ELEGIBILIDADE	14
7. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	17
7.1. ORLISTATE PARA A PERDA DE PESO CORPORAL.....	17
7.1.1. Pergunta.....	17
7.1.2. Evidência Clínica.....	18
8.1.2.1. Caracterização dos estudos	18
<u>7.1.2.2.</u> Resultados de eficácia na perda de peso.....	24
<u>7.1.2.3.</u> Resultados de Segurança	31
8. META-ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	33
10. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	37
11. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	41
a. Cenário 1: Acesso 100%	43
b. Cenário 2: Uso e acesso variável (30% – 50%).....	43
c. Cenário 3: Restrição de uso a pacientes com DM e DCV e acesso de 100%	44



d.	Cenário 4: Restrição de uso a pacientes com DM e DCV e acesso variável	44
11.1.	NOVA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	45
e.	Cenário 5	47
f.	Cenário 6	48
12.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	49
13.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	50
14.	DA EVIDÊNCIA À DECISÃO	52
15.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
16.	RECOMENDAÇÕES	61
17.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	61
18.	REFERÊNCIAS	62
	APÊNDICE I. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	86
	APÊNDICE II. CARACTERÍSTICAS DAS META-ANÁLISES AVALIADAS PARA INCLUSÃO	87
	APÊNDICE III. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	90
	APÊNDICE IV. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ECR INCLUÍDOS.....	93
	APÊNDICE V. DESFECHOS DE EFICÁCIA DO ORLISTATE	94
	APÊNDICE VI. DESFECHOS DE SEGURANÇA DO ORLISTATE	98
	APÊNDICE VII. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ECR INCLUÍDOS	101
	APÊNDICE VIII. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E DA CONFIABILIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS.....	102
	APÊNDICE IX. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE GLOBAL DA EVIDÊNCIA SEGUNDO METODOLOGIA GRADE.	103



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec, foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS,



Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Este relatório foi elaborado como parte da conduta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de sobrepeso e obesidade e tem por objetivo avaliar a eficácia, a segurança e o impacto orçamentário do orlistate para tratamento da obesidade, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Orlistate

Indicação: Indivíduos com sobrepeso ou obesidade

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em saúde (SCTIE/MS)

Contexto: O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre o uso do orlistate na redução de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade.

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança do orlistate na perda de peso?

Evidências científicas: Por meio das estratégias de busca, nas bases Medline (via Pubmed) e Embase, foram recuperadas 15 revisões sistemáticas, que incluíram no total 88 ensaios clínicos randomizados (ECR), e mais 6 ECR não contemplados nas revisões. A evidência recuperada revela uma diferença média de emagrecimento de 2-3kg num período de ao menos seis meses com a utilização do orlistate em relação ao placebo ou a cuidados/aconselhamentos mínimos. Essa magnitude de efeito foi estatisticamente significativa em quase todos os estudos, mas a significância clínica do mesmo é passível de questionamentos, uma vez que a perda de peso pós seguimento foi inferior a 5-10%, que é o limiar de perda de peso clinicamente significante. Somado a isso, houve aumento estatisticamente significativo de efeitos adversos gastrointestinais e altas taxas de abandono nos estudos avaliados. A evidência de maior qualidade recuperada aponta apenas para uma tendência de emagrecimento de 5-10% do peso com o uso de orlistate, quando combinado às intervenções comportamentais. Dessa forma, sugere-se que o tratamento farmacológico não deva ser implementado isoladamente na ausência de outras medidas não farmacológicas.

Análise de custo-efetividade: O uso do orlistate associado à dieta e exercício físico comparado a medidas não farmacológicas isoladas (sem intervenção farmacológica ou placebo associados à dieta e ao exercício físico) resultou em custo incremental de R\$ 1.512,00 e efetividade incremental de 0,18 por paciente (18% a mais de probabilidade de redução de 10% do peso corporal basal no grupo que recebeu o orlistate). Deste modo, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 8.400,00 para que um indivíduo apresentasse perda de peso igual ou superior a 10% do peso basal.

Análise de impacto orçamentário: Considerando a alta prevalência de sobrepeso e obesidade, a incorporação do orlistate resultaria em grande impacto orçamentário. Em um cenário em que 100% dos pacientes têm acesso e utilizam orlistate (120 mg, 3 vezes ao dia), o impacto em cinco anos seria de R\$ 660.229.935.815,52. Em um cenário alternativo, considerando acesso e uso do medicamento variáveis, de 30 a 50%, o impacto orçamentário seria de R\$ 264.789.501.395,83 ao final de cinco anos. No cenário considerando os pacientes obesos e com doença cardiovascular e diabetes associados (pior prognóstico), o impacto orçamentário variou de R\$ 69.260.107.248,44 a R\$ 172.694.143.544,81, considerando-se acesso de 30-50% e de 100%, respectivamente, ao final do período de cinco anos. Em novos cenários, com acesso de 100%, considerando um novo valor para orlistate, restrição de uso a pacientes que realizaram cirurgia bariátrica e percentual de eficácia e de adesão, o impacto orçamentário seria de R\$ 128.219.321.588,43 ao final de cinco anos e de R\$ 32.611.780.932,25, também ao final de cinco anos, se acrescentar às restrições anteriores o uso a pacientes obesos com doença cardiovascular e diabetes associados.



Considerações: A utilização de orlistate, no âmbito do Sistema Único de Saúde, como intervenção para emagrecimento de longo prazo, possivelmente tem campo reduzido na prática clínica, não sendo recomendado seu uso isolado e nem como primeira linha de tratamento. É recomendado o seu posicionamento na terapêutica como o de adjuvante em pacientes refratários a tentativas de emagrecimento com intervenções baseadas no estilo de vida, levando em consideração os eventuais custos envolvidos na utilização do medicamento.

Recomendação preliminar da conitec: No dia 10 de outubro de 2019, em sua 82ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram, por unanimidade, a não incorporação do orlistate para o tratamento do sobrepeso e da obesidade, considerando a baixa relevância clínica do desfecho, a baixa segurança do medicamento, a baixa qualidade metodológica dos estudos e o alto impacto orçamentário.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

A obesidade e as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) relacionadas à obesidade são epidêmicas no mundo (1, 2). Esta doença é determinada pelo índice de massa corporal e quando tem valores entre 25 e 29,9 Kg/m² indica sobrepeso e acima de 30kg/m² obesidade. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde destaca que o número de obesos no mundo quase triplicou desde 1975. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos apresentavam excesso de peso. Destes, mais de 650 milhões eram obesos (3).

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (2013) apontou que 56,9% da população adulta apresentava excesso de peso, sendo 20,8% obesidade (4). Dados do histórico do VIGITEL (Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico) mostraram que a obesidade cresceu 60% em dez anos - de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016 (5). Estes dados apontam que a obesidade é um grave problema de saúde pública que requer intervenções sanitárias mais eficientes (6).

O incremento constante deste agravo à saúde traz consigo o aumento dos gastos federais com doenças crônicas no SUS, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, dentre outras comorbidades. Dados do Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento do Ministério da Saúde apontaram que a participação dos gastos federais com doenças crônicas no âmbito do SUS variaram de 20,5 bilhões de reais (53%), em 2008, a aproximadamente 27,9 bilhões em 2011 (58%), com um valor acumulado de 99,9 bilhões de reais no período (7).

Em abril de 2016, a Assembleia Geral das Nações Unidas proclamou a Década de Ação das Nações Unidas pela Nutrição (2016 – 2025) (8) e o governo brasileiro assumiu formalmente 38 compromissos, dentre eles: deter o crescimento da obesidade na população adulta por meio de políticas de saúde e segurança alimentar e nutricional.



4.2. TRATAMENTO RECOMENDADO

Até o presente momento, não existe no Brasil Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento do sobrepeso e obesidade. Contudo, sabe-se que o tratamento do sobrepeso e obesidade é baseado na combinação de intervenções medicamentosas, físicas, nutricionais e psicológicas. O tratamento não medicamentoso inclui educação do paciente e de sua família, exercícios físicos, dieta, apoio psicossocial e cirurgia bariátrica. Atualmente, não existe nenhum medicamento para redução de peso incorporado no SUS (9).

5. TECNOLOGIA

5.1. FICHA TÉCNICA

Orlistate é indicado para o tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade, incluindo pacientes com fatores de risco associados à obesidade, em conjunto com uma dieta de baixa caloria. É eficaz no controle de peso a longo prazo (perda de peso, manutenção do peso e prevenção da recuperação do peso perdido) e melhora os fatores de risco associados ao excesso de peso, como hipercolesterolemia (colesterol alto no sangue), intolerância à glicose (“pré-diabetes”), diabetes do tipo 2, hiperinsulinemia (insulina alta no sangue), hipertensão arterial (pressão alta) e promove também a redução da gordura visceral (localizada entre os órgãos abdominais). Pode ser utilizado também para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 com sobrepeso ou obesidade. Orlistate, em conjunto com uma dieta de baixa caloria e medicamentos antidiabéticos orais e/ou insulina, promove controle adicional do açúcar no sangue) (1).

Tipo: medicamento

Nome técnico: orlistate ou tetrahidrolipstatina

Nome comercial de referência: Orlistate (Genérico)¹

Fabricante: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

¹ O medicamento originalmente de referência Xenical®, da empresa Roche, atualmente não possui mais registro ativo no país



Indicação aprovada na ANVISA: o orlistate é indicado para o tratamento em longo prazo de pacientes com sobrepeso ou obesidade, incluindo pacientes com fatores de risco associados à obesidade, em conjunto com uma dieta levemente hipocalórica. O orlistate é eficaz no controle de peso em longo prazo (perda de peso, manutenção do peso e prevenção da recuperação do peso perdido). O orlistate melhora os fatores de risco associados ao excesso de peso, como hipercolesterolemia, intolerância à glicose, diabetes do tipo 2, hiperinsulinemia e hipertensão arterial, e também promove a redução da gordura visceral. Tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 com sobrepeso ou obesidade: o orlistate, em conjunto com uma dieta levemente hipocalórica, promove controle glicêmico adicional, quando utilizado em conjunto com medicamentos antidiabéticos orais e/ou insulina (1).

Indicação proposta para incorporação no SUS: perda de peso em indivíduos adultos com sobrepeso ou obesidade

Posologia: a dose recomendada de orlistate é de uma cápsula dura de 120 mg, junto com cada uma das três refeições principais (durante ou até uma hora após cada refeição). Caso uma refeição seja omitida ou não contenha gordura, orlistate pode não ser administrado. Os pacientes deverão respeitar uma alimentação levemente hipocalórica, nutricionalmente balanceada, que contenha aproximadamente 30% de calorias provenientes de gordura. Recomenda-se que as refeições sejam ricas em frutas e vegetais. A ingestão diária de gordura, carboidratos e proteínas deverá ser bem distribuída entre as três refeições principais. Doses acima de 120 mg, três vezes ao dia, não demonstraram qualquer benefício adicional (1).

Patente: US4598089, expirada em 2009 (existe genérico);

Contraindicações: pacientes com síndrome de má absorção crônica, colestase e a pacientes com hipersensibilidade conhecida a orlistate ou a qualquer um dos seus excipientes (1).

Precauções e advertências (extraídas da bula): diminuição da absorção da vitamina D, E betacaroteno foi observada quando administradas em conjunto com orlistate. Se um suplemento multivitamínico for recomendado, deve ser tomado pelo menos duas horas depois da administração de orlistate ou na hora de dormir. A redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina foi observada durante a administração concomitante com orlistate. Portanto, nesses casos, recomenda-se monitoramento mais frequente dos níveis plasmáticos de



ciclosporina quando orlistate é coadministrado. Em um estudo farmacocinético, a administração oral de amiodarona, durante o tratamento com uso de orlistate, resultou em uma redução de 25% a 30% na exposição sistêmica da amiodarona e da desetilamiodarona. Devido à complexa farmacocinética da amiodarona, o efeito clínico não é claro. O efeito do início do tratamento com orlistate em pacientes sob terapia estável com amiodarona não foi estudado. Potencial redução do efeito terapêutico da amiodarona é possível. Foram relatadas convulsões em pacientes tratados concomitantemente com orlistate e medicamentos antiepilépticos. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, os pacientes devem ser monitorados em relação a possíveis mudanças na frequência e/ou gravidade das convulsões. Em estudos específicos de interação medicamentosa, nenhuma interação foi observada com substâncias ou medicamentos comumente utilizados, como amitriptilina, atorvastatina, biguanidas, digoxina, fibratos, fluoxetina, losartana, fenitoína, contraceptivos orais, fentermina, pravastatina, varfarina, nifedipina (de liberação lenta ou gastrointestinal), sibutramina ou álcool. Contudo, quando a varfarina ou outros anticoagulantes orais são administrados em conjunto com orlistate, o valor de RNI deve ser monitorado. O medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido de luz e umidade (1).

Eventos adversos: as reações adversas de medicamentos contendo orlistate são, em sua absoluta maioria, de natureza gastrointestinal e relacionadas ao seu próprio efeito farmacológico ao evitar a absorção de parte da gordura ingerida. As reações adversas (primeiro ano de tratamento com orlistate) listadas a seguir são baseadas em eventos adversos que ocorreram com frequência > 2% e incidência \geq 1% em relação ao placebo em estudos clínicos de um e dois anos de duração (1):

- Reações muito comuns (ocorrem em > 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): perdas ou evacuações oleosas, flatulência com perdas oleosas, urgência para evacuar, aumento das evacuações, desconforto/dor abdominal, flatulência, fezes líquidas, infecções do trato respiratório superior, gripe, cefaleia e hipoglicemia (1).
- Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): incontinência fecal, fezes amolecidas, desconforto/dor retal, distúrbios dentais ou gengivais, infecções do trato respiratório inferior, irregularidades menstruais, ansiedade, fadiga, infecção urinária e distensão abdominal (1).



- As únicas reações adversas observadas com frequência > 2% e incidência ≥ 1% em relação ao placebo em pacientes obesos com diabetes do tipo 2 foram hipoglicemia e distensão abdominal (1).

5.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Quadro 1. Apresentação de preços disponíveis para o orlistate.

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	[Preço Máximo de Venda ao Governo/ Preço Fábrica] ² [(PMVG/PF)] **	Preço praticado em compras públicas (SIASG)*
Orlistate cápsula 120 mg	R\$ 1,40	R\$107,68 (caixa com 84) Valor unitário: R\$1,28	R\$ 1,40

* Utilizado valor médio de compra feita no período de 01/01/2018 a 31/12/2018.

**Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e máximos de venda ao governo, Secretaria Executiva CMED, [12/03/2019]. Acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

6. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

6.1. ORLISTATE PARA PERDA DE PESO CORPORAL

No âmbito do PCDT de Sobrepeso e Obesidade, foi construída uma estratégia de busca para avaliar a eficácia e a segurança do orlistate na perda de peso. Abaixo são detalhadas a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade. O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Estudos observacionais de coorte foram avaliados pela ferramenta *Newcastle-Otawa Scale* (NOS), ensaios clínicos randomizados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – RoB* e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2* (2).

6.1.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA:

² Não há CAP ou isenção fiscal para o medicamento. Foi considerado o valor ICMS 18%.



As estratégias realizadas em cada base de dados foram apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Estratégias de busca por base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline via Pubmed:	<p>((("Obesity"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh] OR obesity OR overweight)) AND ("orlistat" [Supplementary Concept] OR orlistat OR xenical)) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))</p> <p>Data do acesso: 08/10/2018</p>	479
EMBASE	<p>('obesity'/exp OR 'obesity' OR 'obese' OR 'overweight'/exp OR 'overweight') AND [embase]/lim</p> <p>AND</p> <p>('tetrahydrolipstatin'/exp OR 'tetrahydrolipstatin' OR 'orlistat'/exp OR 'orlistat' OR 'xenical'/exp OR 'xenical') AND [embase]/lim</p> <p>AND</p> <p>random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti</p> <p>Data do acesso: 08/10/2018</p>	1441

6.1.2. ELEGIBILIDADE

A busca pelas evidências resultou em 1.920 referências (479 no MEDLINE e 1.441 no EMBASE). Destas, 324 foram excluídas por serem duplicatas. Mil quinhentos e noventa e seis referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais, 141 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade. Vinte e uma referências tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura completa do estudo.

Como critério de inclusão, foram priorizados estudos do tipo revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) com meta-análises de comparações diretas ou indiretas e ECR com quaisquer tamanhos de população e tempo de duração, comparando orlistate a placebo, sibutramina ou a medidas não-farmacológicas, em população obesa ou com sobrepeso.



Em estudos nos quais os participantes foram selecionados com base em outros fatores de risco, como por exemplo, hipertensão, glicemia de jejum alterada, etc., sem critérios de elegibilidade relacionados ao peso e o foco da intervenção foi claramente a perda de peso, foi verificado o IMC da linha de base para se avaliar a inclusão. Estudos que não apresentavam foco primário na redução de peso foram incluídos desde que apresentassem dados secundários para este desfecho. Foram incluídos estudos com intervenções combinadas ou acumuladas ao uso do orlistate, desde que as mesmas estivessem em ambos os braços da comparação, de modo que existisse a possibilidade de se extrair dados da intervenção com orlistate separadamente. O mesmo foi feito com períodos de *lead-in*³. Com relação a estudos observacionais, apenas coortes estavam nos critérios de inclusão. Foram considerados como desfechos primários de eficácia e efetividade a redução do peso, redução do Índice de Massa Corporal (IMC) e redução da circunferência abdominal.

Nessa etapa, 87 estudos foram excluídos: vinte e quatro por, inicialmente, apresentarem apenas resultados do orlistate em combinação com outra intervenção sistematizada, de maneira que os dados não se mostraram extraíveis de maneira separada (3–26). Seis artigos foram excluídos por estarem em outros idiomas, sendo um em árabe (27), um em húngaro (28), um em italiano (29), um em chinês (30), um em sérvio (31) e um em russo (32). Quatro artigos foram excluídos por avaliarem apenas manutenção de peso perdido anteriormente, sem a princípio apresentar dados de emagrecimento (28,33–35). Cinco estudos foram excluídos por apresentarem análises apenas com comparadores não considerados nos critérios de inclusão (36–40). Um estudo foi excluído pelo desenho do estudo (notificações pós-comercialização) (41). Uma revisão sistemática foi excluída por já ter sua atualização incluída no estudo (42) e uma por ter incluído apenas um estudo de interesse (43) de forma que o estudo foi incluído de maneira isolada (44). Foram excluídas sete revisões por não apresentarem meta-análise ou não serem revisões sistemáticas, mesmo que apresentassem meta-análise (45–51). Foram excluídos dez estudos por não apresentarem inicialmente dados quantitativos dos desfechos de interesse (52–61). Um estudo foi excluído por apresentar população em peso normal em sua análise (62) e cinco textos completos não estavam disponíveis (63–67). Além

³ Período de uso inicial da droga, antes do começo do ensaio clínico randomizado, para avaliar tolerabilidade, abandono e adesão. Pode ser chamado de *run-in*.



disso, foram excluídos dezenove estudos por se tratarem de tipos de publicação que não eram de interesse, tais como pôsteres, resumos e apresentações de congressos científicos e carta ao editor (68–86). O estudo de Gotfredsen e colaboradores (2001) (87) foi excluído por ser uma subanálise do estudo de Sjostrom e colaboradores (1998) (88). O estudo de James e colaboradores (1997)(89) foi excluído por ser um relato prévio de um único centro de estudo multicêntrico publicado posteriormente (90). Já o estudo de Derosa e colaboradores 2010 (91) foi excluído por ser um relato menos complexo, com publicação posterior dos mesmos dados em 2012 (92), apresentando relato com mais análises e os dados do primeiro estudo no estudo posterior.

Por fim, foram excluídos 33 estudos que já estavam contemplados em revisões sistemáticas incluídas (10,22,88,90,93–121).

Ao final, foram incluídas 15 revisões sistemáticas conforme segue:

Aldekhail e colaboradores (2015) (122), **Gray e colaboradores (2012)** (123), **Horvath e colaboradores (2008)** (124), duas de **Khera e colaboradores (2016, 2018)** (125,126), **LeBlanc e colaboradores (2018)** (127), **Neovius e colaboradores (2008)** (128), duas de **O’Meara e colaboradores (2001, 2004)** (129,130), **Osei-Assibey e colaboradores (2011)** (131), **Padwal e colaboradores (2003)** (132), **Sahebkar e colaboradores (2017)** (133), **Siebenhofer e colaboradores (2016)** (134), **Zhou e colaboradores (2012)**(135), e **Hutton & Fergusson (2014)** (136).

Ademais, foram incluídos mais seis estudos que apresentavam resultados de desfechos de interesse e não estavam contemplados nas revisões selecionadas (44,92,137–140).

As etapas da seleção dos estudos estão apresentadas no Apêndice I, e as descrições e os dados dos referidos estudos encontram-se detalhados no item 8.1.2.

Dado o grande número de revisões sistemáticas com meta-análise recuperadas, optou-se por priorizar apenas as revisões com maior grau de confiabilidade de evidência, segundo o instrumento AMSTAR 2 (2), ano de publicação (mais recente), maior abrangência da população estudada (permitindo análises de subgrupos, mesmo que manuais) e quantidade de estudos por desfecho e/ou sobrepostos em relação às demais revisões. Desta forma, de acordo com a aplicação destes critérios de priorização, serão descritas neste estudo as revisões de **Gray et al.**



2012 (123), por ser a revisão mais recente e de maior confiabilidade em relação às outras que também apresentaram meta-análise de IMC e por apresentar a meta-análise com maior número de estudos incluídos para o desfecho de variação de peso (variável contínua); **Khera et al. 2016** (126), por ser a revisão de maior confiabilidade e a mais recente entre as demais que apresentam meta-análise de variável discreta dicotômica (perda de 10% ou mais de peso), a qual é de grande relevância clínica e **LeBlanc et al. 2018** (127) por ser a revisão mais recente e com confiabilidade alta. Adicionalmente, foram incluídas duas revisões focadas em subgrupos que apresentam confiabilidade alta e moderada, respectivamente, quais sejam a revisão de **Sahebkar et al. 2017** (133), focada em pacientes com dislipidemia, e **Siebenhofer et al. 2016** (134), focada em pacientes hipertensos. No Apêndice II, consta a Tabela 1, que detalha as características para priorização das revisões.

7. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do orlistate para o tratamento de sobrepeso ou obesidade. A necessidade foi levantada em reunião de escopo realizada no dia 13 de agosto de 2018 e contou com a presença de membros do grupo elaborador e representantes da área técnica do Ministério da Saúde.

7.1. ORLISTATE PARA A PERDA DE PESO CORPORAL

7.1.1. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do orlistate para perda de peso corporal.

Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3 abaixo:

Quadro 3. Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo PICO.

População	Indivíduos \geq 18 anos com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 25kg/m ² , com ou sem comorbidades.
Intervenção	Orlistate
Comparador	Placebo, sibutramina ou intervenções não-farmacológicas



Desfechos (outcomes)	Perda de peso, redução da circunferência abdominal, redução do IMC, eventos adversos
-----------------------------	--

Pergunta de pesquisa: Qual a eficácia e a segurança do orlistate na perda de peso em indivíduos adultos com sobrepeso ou obesidade?

7.1.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA

8.1.2.1. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Ensaio Clínicos Randomizados:

Arzola-Paniagua et al. 2016 (137) foi um ensaio clínico controlado (ECR), duplo-cego, unicêntrico, paralelo com quatro grupos, com duração de seis meses, que objetivou avaliar a eficácia de uma combinação de orlistate e resveratrol em cápsulas. O estudo recrutou pacientes mexicanos, entre 20 e 60 anos com IMC maior que 30 e menor ou igual a 39,9 sem comorbidades, tais como diabetes, hipertensão, câncer, SIDA, doenças hepáticas ou renais, não fumantes, abstêmios de álcool, sem histórico de emagrecimento, intercorrências do aparelho cardiovascular e gravidez nos três meses antecedentes ao estudo. Os pacientes selecionados passaram por duas semanas de introdução, nas quais eles foram orientados a seguir uma dieta com baixo teor de gordura (25-35% das calorias da dieta) e 500 calorias abaixo de suas necessidades calóricas. Posteriormente a esta fase, os indivíduos foram randomizados entre quatro grupos: orlistate 120 mg três vezes ao dia (TID), resveratrol 100 mg TID, orlistate 120 mg + resveratrol 100 mg TID e placebo TID, ingerindo as cápsulas sempre junto às refeições. Na linha de base, os pacientes não diferiram entre si, estatisticamente, entre as variáveis de interesse, tais como pressão arterial, peso, IMC, circunferência abdominal e medidas relacionadas a diabetes e triglicerídeos. De 161 pacientes que iniciaram o estudo, 84 completaram o mesmo (47,8% de perda).

Derosa et al. 2012 (92) foi um ECR, duplo-cego, multicêntrico, com duração de 12 meses, que objetivou avaliar a eficácia de orlistate comparado ao placebo em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, avaliando desfechos de perda de peso e controle glicêmico, além de outros parâmetros bioquímicos relacionados à resistência à insulina e marcadores inflamatórios. A população do estudo foi constituída de 254 homens e mulheres caucasianos, sendo critérios de inclusão idade igual ou superior a 18 anos, IMC igual ou superior a 30kg/m² e *diabetes mellitus*



tipo 2 descontrolado, com concentração de hemoglobina glicada superior ou igual a 8,0%. Pacientes com complicações derivadas de diabetes (cetoacidose, retino ou neuropatia), complicações renais hepáticas e relacionadas ao aparelho cardiovascular foram excluídos. Mulheres que não estivessem em uso de método contraceptivo também foram excluídas. Os pacientes foram randomizados para receberem orlistate 120mg TID ou placebo e eles foram orientados a seguir uma dieta com baixo teor de gordura (30% das calorias da dieta e 600 calorias abaixo de suas necessidades calóricas) e a praticarem exercícios físicos. Dos 254 participantes, 234 (92%) completaram o estudo, sendo que na linha de base não foram verificadas diferenças estatísticas com relação à média de idade, duração da diabetes, presença de comorbidades (hipertensão, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e dislipidemia) ou no uso de medicamentos concomitantes a intervenção para o tratamento de diabetes ou de alguma destas doenças.

Golay et al. 2005 (138) foi um ECR, duplo-cego, multicêntrico, com duração de 24 semanas, que objetivou avaliar a eficácia de orlistate comparado ao placebo em pacientes portadores do transtorno de compulsão alimentar. Outros critérios de inclusão apresentados foram idade de 18 a 65 anos, IMC maior ou igual a 30 kg/m². Critérios de exclusão foram a presença de doenças cardiovasculares, hepáticas, renais ou entéricas que pudessem interferir diretamente no resultado do estudo. Também foram excluídos os pacientes que estivessem em tratamento psiquiátrico ou psicoterapêutico regular. Os pacientes passaram por um período de introdução de duas semanas, no qual foi indicada uma dieta com baixo teor de gordura (30% das calorias da dieta) e 600 calorias abaixo das necessidades calóricas e foram excluídos todos os pacientes que não aderiram à dieta ou perderam menos de 1kg na fase de introdução. Foram incluídos 98 pacientes, sendo que nove foram excluídos na fase de introdução e 89 foram efetivamente randomizados (população ITT). Houveram 18 perdas ao longo do estudo, sendo que 71 pacientes completaram o estudo, mas os autores consideraram que foi possível analisar dados completos de 73 pacientes até a vigésima quarta semana, para os desfechos de perda de peso, incluindo-os na análise por protocolo. As características da linha de base entre os dois grupos foram semelhantes com relação a idade, peso, tratamentos prévios além de histórico familiar de obesidade.



Jain et al. 2011 (140) foi um ensaio clínico controlado randomizado, paralelo, com cegamento apenas dos pacientes e que teve duração de 24 semanas. Incluiu pacientes com IMC maior ou igual a 30 Kg/m², com idade entre 18 e 60 anos, excluindo pacientes com problemas cardiovasculares; respiratórios ou distúrbios hepato-biliares, além de pacientes com diarreia crônica e mulheres grávidas e/ou mulheres lactantes. Foram recrutados 80 pacientes randomizados em dois grupos de 40, com o objetivo de avaliar a eficácia de orlistate 120mg TID comparado a placebo TID, em desfechos de perda de peso corporal. Os pacientes foram orientados a ingerir as cápsulas uma hora antes das refeições e tiveram orientações gerais acerca do valor nutricional dos alimentos. Os valores da linha de base entre os grupos foram semelhantes, estatisticamente, com relação a idade, sexo, peso, altura, IMC, circunferência abdominal, colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia capilar e pressão arterial. O estudo não relata as perdas de acompanhamento.

Moini e colaboradores (2014) (44) foi um ECR, duplo-cego, unicêntrico, com duração de três meses, o qual recrutou 100 pacientes do sexo feminino, portadoras de ovário policístico, para avaliar a eficácia de orlistate 120mg TID, em comparação com placebo TID, na perda de peso e controle da doença de base. As pacientes deveriam estar em idade reprodutiva (considerada de 19 a 38 anos neste estudo) e apresentarem IMC maior ou igual a 25Kg/m². As pacientes tiveram prescrição de dieta hipocalórica individualizada, com 30% das calorias advindas de gordura e ingestão diária de 1200 a 1800 Kcal, além de estímulo para a prática de exercícios físicos. Os grupos se apresentaram estatisticamente semelhantes na linha de base sendo que, ao fim do estudo, cada grupo teve sete perdas de seguimento, totalizando 43 pacientes completando o estudo.

Trujillo et al. 2010 (139) foi um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, com duração de três meses que visou avaliar a eficácia e a segurança de orlistate 60mg TID em comparação a placebo. Foram incluídos pacientes com IMC maior ou igual a 25 e menor ou igual a 34,9 kg/m², com idade entre 18 a 60 anos e que apresentaram hemograma dentro dos parâmetros normais, glicemia em jejum entre 60 e 110 mg/dL, triglicerídeos com concentração menor que 500 mg/mL e colesterol não superior a 300 mg/mL. No total, foram selecionados 240 pacientes (121 para o grupo placebo e 119 para o grupo orlistate), sendo que 95 no grupo placebo e 105 no grupo orlistate terminaram o estudo. Não foi explicitamente testada a



diferença entre os grupos na linha de base e os pacientes foram instruídos a realizarem dieta hipocalórica com 30% da energia advinda de gorduras e estimulados a praticar exercícios.

Revisões sistemáticas:

Khera et al. 2016 (126) foi uma revisão sistemática (PROSPERO – CRD42015026114) que incluiu ensaios clínicos randomizados, de duração mínima de um ano, que apresentassem como intervenção um dos cinco medicamentos registrados no FDA para perda de peso (orlistate, lorcaserina, naltrexona-bupropiona, fentermina-topiramato e liraglutida), em suas doses aprovadas, comparados entre si ou com placebo, em população obesa ou com sobrepeso (IMC maior ou igual a 27 kg/m²). Foram excluídos estudos com duração inferior a um ano, estudos de comparação entre os medicamentos de combinação, estudos observacionais, estudos em populações especiais (ex: ovário policístico e transtorno de compulsão alimentar) e estudos com medicamentos não aprovados para emagrecimento (rimonabanto, sibutramina, metformina, etc.). Foram feitas tanto meta-análises diretas quanto bayesianas indiretas. Nas meta-análises diretas, relacionadas ao orlistate, foram incluídos 17 estudos (59,88,90,104,106,108,114,119,121,141–148), com dados comparando-o ao placebo, para os desfechos de perda de peso (em kg, variável contínua), perda de peso > 5% e > 10% do peso inicial e abandono por efeitos adversos (variáveis categóricas dicotômicas). Para a meta-análise, os estudos foram agrupados usando modelo de efeitos randômicos e a heterogeneidade foi avaliada usando a estatística I². Foram feitas análises de sensibilidade e de viés de publicação, não tendo sido encontradas diferenças notáveis para nenhum dos desfechos

Leblanc et al. 2018 (127) foi uma revisão sistemática, advinda de uma síntese de evidências para a *Agency for Healthcare Research and Quality* (149), que foi uma atualização de uma revisão sistemática publicada em momento anterior (42). Foram incluídos ECR ou estudos observacionais que avaliassem intervenções, farmacológicas ou não, no âmbito da atenção primária em saúde, para emagrecimento ou manutenção de peso perdido, combinadas ou não. Foram incluídos estudos com duração de, no mínimo, 12 meses, que abordassem medidas não farmacológicas (treinamento de médicos, aconselhamento comportamental, etc) e/ou farmacológicas (apenas para medicamentos e dosagens aprovados pelo *Food and Drug Administration* - orlistate, lorcaserina, naltrexona-bupropiona, fentermina-topiramato e



liraglutida) comparados ao placebo ou entre si, em pacientes maiores de 18 anos, que tivessem IMC maior ou igual a 25 kg/m². Foram excluídos estudos com pacientes que tivessem comorbidades que demandassem ou provocassem perda de peso ou que fossem tratáveis no âmbito da atenção primária. Também foram excluídos os estudos que apresentassem risco de viés considerado alto, principalmente no que tange às perdas de seguimento. Foram avaliados os desfechos de perda de peso (em kg, variável contínua), perda de peso > 5% e > 10% do peso inicial (variáveis categóricas dicotômicas) e dados de segurança (abandono, risco cardiovascular, efeitos adversos etc.). Para os desfechos envolvendo orlistate foram 21 estudos incluídos (10,59,88,90,96,111,113,114,119,143–146,148,150–156). Os autores não apresentam os resultados numéricos das meta-análises relacionadas às intervenções farmacológicas, dado o nível baixo de evidência e comparabilidade de metodologias entre os estudos. As meta-análises foram apresentadas de maneira completa apenas para as intervenções baseadas em acompanhamento visando mudanças de hábitos, as quais apresentaram melhor nível de evidência para perda ou manutenção de peso.

Gray et al. 2012 (123), foi uma revisão sistemática que incluiu ECR dos medicamentos orlistate, rimonabanto e sibutramina, visando avaliar variação de peso e/ou IMC de curto prazo (com resultados de 3, 6 e 12 meses). A análise quantitativa sumarizada utilizou de meta-análises diretas e indiretas, para a combinação dos resultados das comparações. As meta-análises indiretas utilizaram o método MTC, do inglês *mixed treatment comparison*. Os comparadores indicados foram os medicamentos, entre si e versus placebo, metformina ou aconselhamento básico sobre hábitos de vida, sendo os pacientes elegíveis aqueles com sobrepeso ou obesos e/ou com alto risco cardiovascular. Foram excluídos estudos com duração inferior a 12 semanas e as únicas comorbidades não consideradas foram transtorno de compulsão alimentar e doenças mentais de maneira geral. O viés de publicação foi avaliado via *funnel plot* e a qualidade dos estudos de acordo com a escala de Jaddad com adição da escala de alocação de Schultz (157,158). Para a meta-análise, os estudos foram agrupados usando modelo de efeitos randômicos e a heterogeneidade foi avaliada usando a estatística I². Foram efetuadas análises de sensibilidade com relação a estudos com pacientes com diabetes mellitus tipo 2, estudos nos quais houve alguma imputação de dados através de método *Last Observation Carried Forward* (LOCF), estudos nos quais houve fase de indução (*run-in*), estudos nos quais houve



acompanhamento intensivo de dieta e exercícios ou apenas orientações regulares, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas. Foram incluídos ao todo 52 estudos que apresentaram algum desfecho estudado para o orlistate (5,65,90,93,96–99,101,102,104,106–109,112,114,117–121,142–146,148,151,154–156,159–177).

Sahebkar et al. (2017) (133) foi uma revisão sistemática que objetivou avaliar o efeito de orlistate (em quaisquer regimes) no peso corporal e nas concentrações de lipídios séricos. Foram incluídos 33 RCT, os quais avaliassem a utilização de orlistate para perda de peso e nos quais fosse possível extrair as diferenças entre linha de base e final de estudo, para desfechos relacionados a lipídeos séricos (colesterol e frações, triglicérides etc.). Apesar de pacientes obesos não ser um critério de inclusão explícito, ao se avaliar a linha de base dos estudos incluídos para a comparação de orlistate 120mg TID, observou-se que os todos os pacientes apresentavam IMC compatível ao menos com sobrepeso (maior que 24,9 kg/m²), variando de 29,8 ± 3,2(65) a 43,1 ± 10,8(120), sendo que este dado na linha de base não foi apresentado apenas para o estudo de Chou e colaboradores (95). Foram excluídos estudos experimentais, não-controlados e que apresentassem administração concomitante de quaisquer medicamentos que pudessem influenciar no perfil lipídico sanguíneo (estatinas, fibratos etc.). O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com a ferramenta da Chocrane(178). O viés de publicação foi avaliado via *funnel plot* combinado ao teste de *Egger*. Para a meta-análise, os estudos foram agrupados usando modelo de efeitos randômicos e a heterogeneidade foi avaliada usando a estatística I². Foram feitas análises de sensibilidade e de viés de publicação, não tendo sido encontradas diferenças notáveis para nenhum dos desfechos. Foi procedida meta-análise (sem representação gráfica no estudo) da variação de peso absoluto da linha de base até o final do seguimento nos estudos, tendo sido incluídos 33 estudos (3,38,65,88,93–97,101,102,106,108,110,111,114,117,119,120,144,145,148,152,154,156,166,175,179–184)

A revisão sistemática de **Siebenhofer e colaboradores (2016)** (134) avaliou os efeitos de longo prazo (mínimo de 24 semanas de seguimento) em morbidade, mortalidade e segurança no processo de redução de peso auxiliado por intervenções farmacológicas, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, avaliando também como desfechos secundários os parâmetros relacionados à obesidade, bem como a perda de peso em si. Foram incluídos ECR que avaliassem os medicamentos orlistate, sibutramina, rimonabanto, lorcaserina, fentermina/topiramato,



naltrexona/bupropiona ou liraglutida. Apesar de pacientes obesos não ser um critério de inclusão explícito, ao se avaliar a linha de base dos estudos incluídos, observou-se que os todos os pacientes apresentavam IMC maior que 24,9 kg/m², ao menos, variando de 28 a 43 kg/m² nos estudos incluídos para o orlistate. O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com a ferramenta da Cochrane (178). O viés de publicação foi avaliado via *funnel plot* combinado ao teste de *Egger*. Para a meta-análise, os estudos foram agrupados usando modelo de efeitos randômicos, para estudos com alta heterogeneidade, e o modelo de efeitos fixos, para estudos com baixa heterogeneidade, sendo a mesma avaliada por meio da estatística I². Para os desfechos pesquisados foram incluídos quatro estudos (101,119,146,160), sendo que do estudo de Torgerson e colaboradores (2004)(146) também foram incluídos dados não publicados, de subanálises relacionadas à hipertensão, fornecidos pelo *The Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG). Não foram feitas análises de sensibilidade, devido ao pequeno número de estudos, o que prejudicou também a análise de viés de publicação. A alta heterogeneidade verificada (I² = 66%) não pode ser explicada com base nos critérios usuais de delineamento, duração, tamanho de amostra, intervenções e características dos participantes

7.1.2.2. RESULTADOS DE EFICÁCIA NA PERDA DE PESO

Os resultados primários dos estudos incluídos (perda de peso, redução da circunferência abdominal e índice de massa corpórea) serão relatados por desfecho avaliado. Os referidos desfechos e as características dos estudos incluídos podem ser vistos nos Apêndices II a VI. A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos está apresentada nas Figuras 4 e 5. A sumarização dos resultados dos estudos incluídos de acordo com a tabela *Summary of Findings* (SoF) do *webapp* GRADE PRO pode ser vista no Apêndice IX.

Resultados de perda de peso – Variável contínua

Nas análises de eficácia utilizando-se intenção de tratar (ITT), 161 pacientes do estudo de **Arzola-Paniagua** (137), que apresentaram dados de intenção de tratar (ITT) especificamente dos grupos orlistate 120mg TID e placebo, a variação de peso [média (DP)], no período de 6 meses (24 semanas) foi de -4,86 (4,00) kg no grupo orlistate e de -2,46 (3,66) kg no grupo placebo, sendo que esta diferença é estatisticamente significativa (p < 0,05). Nas análises por-protocolo, a variação de peso [média (DP)], no período de 6 meses (24 semanas) foi de -6,02



(1,66) kg no grupo orlistate e de -3,50 (1,55) kg no grupo placebo, sendo que esta diferença também se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$), favorecendo o grupo orlistate.

No estudo de **Derosa e colaboradores (2012)** (92), nas análises por-protocolo, a variação de peso (média (DP)), no período de 12 meses, foi de 94,5 (9,6) kg na linha de base até 85,1 (5,9) kg no fim do estudo no grupo orlistate ($p < 0,05$ da linha de base para o fim do estudo) e de 91,7 (8,7) kg na linha de base até 89,1 (7,8) kg no fim do estudo no grupo placebo (diferença não significativa), sendo que a diferença entre os grupos orlistate e placebo se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$), favorecendo o grupo orlistate.

O estudo de **Golay et al. 2005** (138) apresenta resultados para este desfecho como médias de mínimos quadrados (MMQ) da porcentagem de massa corporal perdida, sendo que a variação, para o grupo orlistate, foi de -7,4% e do grupo controle foi de -2,3%. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,0001$) na análise por ITT (pacientes randomizados após fase de introdução).

Jain et al. 2011 (140) apresentaram análises por-protocolo de variação de peso (média (DP)), no período de 24 semanas. A variação foi de 94,26 (13,45) kg na linha de base até 89,01 (7,39), após o seguimento no grupo orlistate, ($p < 0,05$ da linha de base para o fim do estudo) e de 94,54 (15,75) kg na linha de base até 92,04 (6,39) kg, no fim do estudo no grupo placebo (diferença não significativa). A diferença entre os grupos orlistate e placebo se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$), favorecendo o grupo orlistate.

Moini e colaboradores (2014) (44) apresentaram análises por-protocolo de variação de peso (média \pm DP). No período de três meses, a variação foi de 81,5 (4,04) kg, na linha de base, até 76,25 (4,3), no fim do estudo, no grupo orlistate ($p < 0,01$ da linha de base para o fim do estudo) e de 80,91 (4,23) kg na linha de base até 79,15 (4,51) kg no fim do estudo no grupo placebo ($p = 0,01$ da linha de base para o fim do estudo). A diferença entre os grupos orlistate e placebo se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,01$), favorecendo o grupo orlistate.

No estudo de **Trujillo et al. 2010** (139), nas análises por-protocolo, a variação de peso (média (EP)), no período de três meses, foi de -6,94 (0,27) kg no grupo orlistate e de -3,48 (0,29) kg no grupo placebo, sendo que esta diferença se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$), favorecendo o grupo orlistate.



Na meta-análise direta presente na revisão sistemática de **Khera e colaboradores 2016** (126) foram incluídos 14 ECR (59,104,106,108,114,119,142–145,147,148,151) comparando orlistate a placebo. Essa análise evidenciou uma diferença média de -2,63 (IC 95%: -3,05, -2,21) kg a favor do orlistate, sendo que esta comparação teve heterogeneidade não-significativa ($I^2 = 26,3\%$; $p = 0,172$) e uma população total de 6168 indivíduos (3391 no grupo orlistate e 2777 no grupo placebo). As análises de sensibilidade não alteraram a direção do desfecho.

No estudo de **Gray et al. 2012** (123), foram apresentados os valores numéricos das meta-análises diretas e indiretas de metodologia mista, via MTC, para os tempos de 3, 6 e 12 meses, com relação à variação de peso da linha de base. Para orlistate vs. placebo, os valores das meta-análises direta e MTC (ICr 95%) foram, respectivamente, -1,72 (-2,49 a -0,95) e -2,65 (-4,00 a -1,31) para os desfechos de 3 meses ($p < 0,05$); -2,23 (-3,10 a -1,36) e -3,08 (-4,20 a -2,03) para os desfechos de 6 meses ($p < 0,05$) e -2,55 (-2,98 a -2,12) e -4,12 (-5,07 a 3,15), para os desfechos de 12 meses ($p < 0,05$).

Na meta-análise de **Sahebkar et al. (2017)** (133) foram incluídos 9732 pacientes, sendo 5522 no grupo orlistate e 4210 no grupo controle. A diferença média obtida, comparando-se os grupos orlistate e controle (placebo + farmacológicos), foi de -2.12 kg (IC 95%: -2.51 a -1.74, $p < 0.001$). Os autores relatam que, apesar da heterogeneidade alta, a análise de sensibilidade não alterou a significância e a direção do desfecho.

Na meta-análise inclusa no estudo de **Siebenhofer e colaboradores (2016)** (134), foram incluídos 1015 pacientes no grupo orlistate e 1043 no grupo placebo. A diferença média calculada, para orlistate em relação ao placebo (modelo de efeitos randômicos), foi de -3,73 kg (IC 95%: -4,65 a -2,80), valor estatisticamente significativo ($p < 0,0001$) e com heterogeneidade alta ($I^2 = 66\%$, $p = 0,03$).

Resultados de perda de peso – Variável categórica dicotômica

No estudo de **Trujillo et al. 2010** (139) são apresentadas as porcentagens de pacientes, na análise por-protocolo, que perderam ou não mais de 10% do peso corporal por grupo. No grupo placebo, esta porcentagem foi de 8,42% (8 de 95 pacientes), enquanto no grupo orlistate, foi de 34,29% (36 de 105 pacientes), o que denota uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

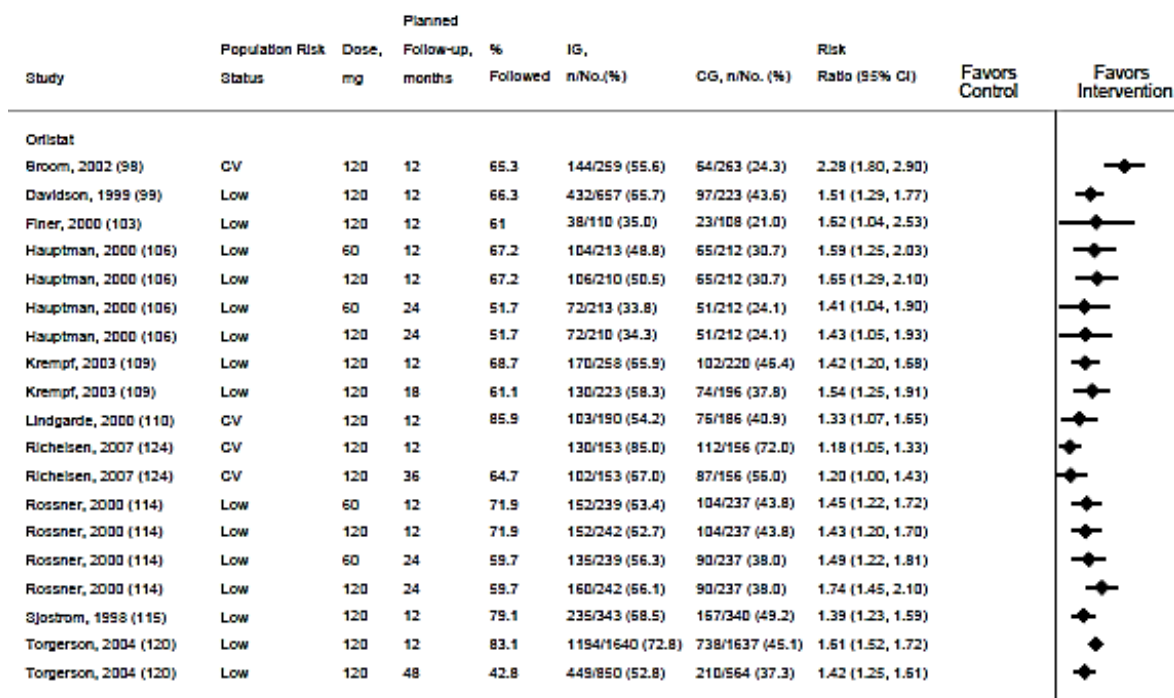


Na meta-análise direta, presente na revisão sistemática de **Khera e colaboradores 2016** (126), foram incluídos 16 ECR (88,90,104,106,108,114,119,121,141,143–148,168) comparando orlistate a placebo. O valor da razão de chances (OR), para orlistate versus placebo, foi de 2,69 (IC 95%: 2,36 a 3,07) a favor do orlistate, para perda de ao menos 5% da massa corporal, apresentando heterogeneidade significativa ($I^2 = 49,7\%$; $p = 0,013$), para uma população total de 10.009 pacientes (5315 no grupo orlistate e 4694 no grupo placebo). A razão de chances de perda de ao menos 10% de peso foi de 2,41 (IC 95%: 2,08 a 2,78) a favor do orlistate. Houve heterogeneidade significativa ($I^2 = 26,2\%$; $p = 0,172$), sendo que esta meta-análise agrupou 14 estudos (59,90,104,106,108,114,119,142–148) e teve uma população total de 8943 pacientes (4694 no grupo orlistate e 4249 no grupo placebo). Os autores justificaram que o valor da heterogeneidade verificado se deu por diferenças de magnitude e não de direção do desfecho. As análises de sensibilidade não alteraram a direção do desfecho.

Na revisão sistemática de **Leblanc e colaboradores (2018)** (127,149) os autores optaram por não apresentar numérica ou graficamente o resultado quantitativo. Os desfechos avaliados para intervenções farmacológicas foram a razão de risco de perda de ao menos 5 ou 10% de peso. Entretanto, dada a alta taxa de perda de acompanhamento de todos os estudos, os autores sinalizam que seria temerário indicar quaisquer conclusões estatísticas. Reforçam que a evidência obtida foi limitada pelo pequeno número de ensaios para cada medicamento, variabilidade de metodologias, falta de dados sobre dispersão, mau acompanhamento e aplicabilidade limitada (dado que os participantes passaram, de maneira geral por critérios rígidos de inclusão, dificultando a comparação com o mundo real). Desta maneira, os autores inseriram o gráfico de *forest plot* de maneira ilustrativa no estudo, para demonstrar que existe uma tendência, conforme Figuras 1 e 2, abaixo, ilustrando a razão de risco para emagrecimento de 5 e 10% do peso corporal respectivamente.

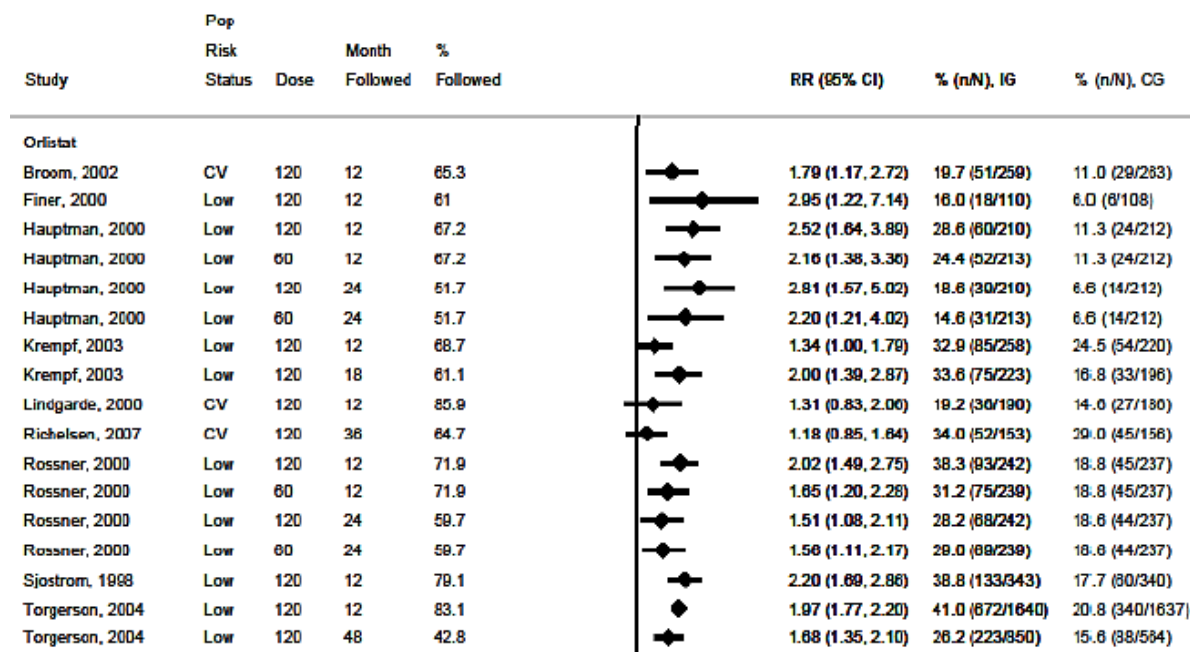


Figura 1. Razão de risco para perda de ao menos 5% do peso com o uso de orlistate.



Fonte: Le Blanc et al., 2018

Figura 2. Razão de risco para perda de ao menos 10% do peso com o uso de orlistate.



Fonte: Leblanc et al., 2018.



No estudo de **Gray et al. 2012** (123), foram apresentados os valores numéricos das meta-análises diretas e de metodologia mista, via MTC, para os tempos de 3, 6 e 12 meses, com relação à razão de risco de perda de 5% de peso da linha de base. Para orlistate versus placebo, o valor da meta-análise MTC (IC 95%) foi de 3,86 (0,06 a 15,11) para o desfecho em 3 meses, com $p < 0,05$. Para a mesma comparação, os valores de meta-análises diretas e MTC foram de 2,93 (2,14 a 4,00) e 2,95 (1,62 a 4,97) para o desfecho em 6 meses e 2,81 (2,42 a 3,27) e 2,89 (2,22 a 3,72), para o desfecho de 12 meses, em ambos os períodos com $p < 0,05$.

Também foram apresentados os valores numéricos das meta-análises diretas e de metodologia mista, via MTC, para os tempos de 6 e 12 meses, com relação à razão de risco de perda de 10% de peso da linha de base. Para orlistate versus placebo, os valores das meta-análises direta e MTC (IC 95%) foram respectivamente, 2,54 (1,78 a 3,61) e 3,10 (1,44 a 6,14) para os desfechos de 6 meses e 2,30 (1,92 a 2,74) e 2,43 (1,72 a 3,39), para os desfechos de 12 meses.

Resultados de variação do IMC e circunferência abdominal

No estudo de **Arzola-Paniagua** (137), a variação de IMC, apresentada por média (DP), seguiu o mesmo padrão do desfecho de variação do peso, sendo de -1,91 (1,63) kg/m^2 no grupo orlistate e de -0,92 (1,40) kg/m^2 no grupo placebo, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Já a circunferência abdominal também seguiu a mesma tendência, apresentando variação de -3,10 (3,57) cm no grupo orlistate e de -2,07 (3,10) cm no grupo placebo, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Para os dois desfechos, foi apresentada apenas análise por intenção de tratar.

No estudo de **Derosa e colaboradores (2012)** (92), nas análises por-protocolo, a variação de IMC (média (DP)), no período de 12 meses, foi de 33,1 (2,9) kg/m^2 , na linha de base, até 29,8 (1,2) kg/m^2 , no fim do estudo, no grupo orlistate ($p < 0,05$). Essa variação foi de 32,5 (2,3) kg/m^2 , na linha de base, até 31,6 (1,8) kg/m^2 , no fim do estudo, no grupo placebo (diferença não significativa). A diferença entre os grupos orlistate e placebo se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Para o desfecho de circunferência abdominal, a variação (média \pm DP), no período de 12 meses, foi de 102,0 (6,0) cm, na linha de base, até 95,0 (3,0) cm, no fim do estudo, no grupo orlistate ($p < 0,05$). Essa variação foi de 101,0 (5,5) cm, na linha de base, até



99,0 (4,0) cm, no fim do estudo, no grupo placebo (diferença não significativa). A diferença entre os grupos orlistate e placebo se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

O estudo de **Golay et al. 2005** (138) apresenta resultados para o desfecho de circunferência abdominal como média (\pm erro-padrão - EP). No período de 24 semanas foi de 107,0 (1,6) cm, na linha de base, até 101,0 (1,5) cm, no fim do estudo, no grupo placebo. Essa diferença foi de 103,7 (1,8) cm, na linha de base, até 96,5 (1,8) cm, no fim do estudo, no grupo orlistate. A diferença entre as MMQ dos grupos orlistate e placebo se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,005$), nas análises por ITT (pacientes randomizados após fase de introdução).

Jain et al. 2011 (140) apresentou análises por-protocolo de variação de IMC e circunferência abdominal (média \pm DP). No período de 24 semanas, para o desfecho de IMC, a medida variou de 34,01 (4,64) kg/m^2 , na linha de base, até 32,10 (3,24) kg/m^2 , no fim do estudo, no grupo orlistate ($p < 0,05$ da linha de base para o fim do estudo). Para o grupo placebo, essa medida variou de 34,21 (5,69) kg/m^2 , na linha de base, até 33,57 (4,07) kg/m^2 , no fim do estudo, (diferença não significativa). A diferença entre os grupos orlistate e placebo se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Já para o desfecho de circunferência abdominal, os valores apresentados foram de 96,06 (11,19) cm, na linha de base, até 91,22 (6,63) cm, no fim do estudo, no grupo orlistate ($p < 0,05$ da linha de base para o fim do estudo). Para o grupo placebo, a circunferência abdominal variou de 96,26 (12,09), cm na linha de base, até 94,26 (8,68) cm, no fim do estudo (diferença não significativa). A diferença entre os grupos orlistate e placebo se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Moini e colaboradores (2014) (44) apresentou análises por-protocolo de variação de IMC (média (DP)). No período de três meses, essa variação foi de 29,01 (2,09) kg/m^2 , na linha de base, até 27,16 (1,93) kg/m^2 , no fim do estudo, no grupo orlistate ($p < 0,01$). Para o grupo placebo, a medida de IMC variou de 28,60 (4,2) kg/m^2 , na linha de base, até 28,57 (1,90) kg/m^2 , no fim do estudo, no grupo placebo (diferença não significativa, $p = 0,43$). A diferença entre os grupos orlistate e placebo se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,01$), favorecendo o grupo orlistate.

No estudo de **Trujillo et al. 2010** (139) , nas análises por-protocolo, a variação de IMC (média (EP)), no período de três meses, foi de -2,53 (0,10) kg/m^2 no grupo orlistate e de -1,31



(0,10) kg/m² no grupo placebo, sendo que esta diferença se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$), favorecendo o grupo orlistate.

No estudo de **Gray et al. 2012** (123), foram apresentados os valores numéricos das meta-análises diretas e de metodologia mista, via MTC, para os tempos de 3, 6 e 12 meses, com relação à variação de IMC da linha de base. Para orlistate versus placebo, os valores das meta-análises direta e MTC (IC 95%) foram, respectivamente, de -0,51 (-2,37 a 1,35) e -1,56 (-2,54 a -0,58), para o IMC em 3 meses; -0,62 (-1,78 a 0,54) e -0,59 (-2,60 a 1,39), para o IMC em 6 meses, e -0,98 (-1,35 a -0,61) e -1,43 (-2,67 a -0,18), para o IMC em 12 meses.

7.1.2.3. RESULTADOS DE SEGURANÇA

No estudo de **Arzola-Paniagua** (137) foram relatados oito eventos adversos considerados não graves, sendo que houve um caso de esteatorreia no grupo orlistate e dois casos de diarreia e um de constipação no grupo placebo. Os demais casos foram distribuídos nos outros grupos de intervenção, que não o orlistate. Não foram realizadas análises estatísticas neste relato.

No estudo de **Derosa et al. 2012** (92) foi relatado apenas que eventos gastrointestinais foram mais comuns no grupo intervenção do que no grupo controle, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Os efeitos adversos relatados foram flatulência, constipação, dor abdominal, evacuação gordurosa, aumento da defecação, urgência fecal e mal-estar. Ademais, houve perda de seguimento de 13 pacientes no grupo orlistate e de cinco no grupo placebo por eventos adversos.

O estudo de **Golay e colaboradores (2005)** (138) relata apenas que houve quatro abandonos de tratamento no grupo placebo devido a eventos adversos, mas não dá mais detalhes a respeito dos desfechos de segurança.

Com relação ao estudo de **Jain et al. 2011** (140) houve o detalhamento das reações adversas, sendo as mais comuns fezes moles (28,5%), fezes oleosas/manchas oleosas (25,65%), dor abdominal (31,35%) e urgência fecal (34,2%), sendo a incidência das mesmas estatisticamente maior ($p < 0,05$) no grupo orlistate, em relação ao grupo placebo. Outros eventos adversos observados em frequências semelhantes foram náusea, vômito, dispepsia em ambos os grupos.



No estudo de **Moini e colaboradores (2014)** (44), relatou-se que, no grupo orlistate, 54% apresentaram necessidade urgente de evacuar, 30% tiveram manchas oleosas em roupas íntimas, 22% apresentaram fezes oleosas ou gordurosas e 3% apresentaram cefaleia. No grupo placebo, treze pacientes apresentaram eventos adversos (cefaleia, tontura, diarreia e constipação).

No estudo de **Trujillo et al. 2010** (139), com base na análise dos 240 pacientes iniciais, 25,4% (61 pacientes) dos mesmos relataram algum efeito adverso, sendo 35,3% (42 pacientes) no grupo orlistate e 15,7% (19 pacientes) no grupo controle. Em números absolutos, foram 82 eventos adversos no grupo orlistate e 20 no grupo placebo, sendo que os eventos mais comuns foram (orlistate/placebo) esteatorreia (22/0), diarreia (21/ 8), corrimento gorduroso retal (11/ 0) e meteorismo (8/3).

A revisão sistemática de **Khera e colaboradores 2016** (126) apresentou, como desfecho de segurança, meta-análise de 16 ECR (59,88,90,106,108,114,119,121,141–148) a razão de chances de abandono dos estudos, devido a evento adversos, sendo que o valor obtido foi de 1,84 (IC 95%: 1,55 a 2,18), indicando que os pacientes no grupo orlistate tem maior chance de abandonar os estudos devido a evento adversos. A meta-análise apresentou heterogeneidade não-significativa no teste estatístico ($I^2 = 0\%$; $p = 0,745$) e a direção do desfecho não foi alterada nas análises de sensibilidade.

Na revisão de **Leblanc e colaboradores (2018)** (127,149) os autores pontuam que quase todos os ensaios de medicação relataram eventos adversos sendo que os medicamentos foram associados a mais eventos adversos não graves e maior taxa de abandono do que o placebo. Com relação ao orlistate, em específico, participantes nos grupos orlistate (80% a 96%) experimentaram pelo menos um evento adverso em comparação com aqueles no grupo placebo (67% a 94%) durante 6 a 18 meses. As taxas de abandono por efeitos adversos também foram maiores nos grupos orlistate (2% a 16%) em comparação com placebo (0 a 7%). Os autores também pontuam que existem múltiplos danos potenciais exigidos para inserção nas bulas pelo FDA que não foram avaliados em nenhum dos estudos. Não houve meta-análise para este desfecho.

Na meta-análise inclusa no estudo de **Siebenhofer e colaboradores (2016)** (134), não foi avaliado o efeito de eventos adversos, sendo que os mesmos foram somente descritos de



acordo com os estudos incluídos na revisão. De maneira geral, o grupo orlistate apresentou maior incidência de efeitos adversos (em especial gastrointestinais) em relação ao grupo placebo, entretanto sem que isso se traduzisse em taxas de abandono estatisticamente maiores em um dos grupos.

8. META-ANÁLISE DOS RESULTADOS

Como a revisão de **Leblanc e colaboradores (2018)**(127) foi a revisão com maior qualidade recuperada, a tendência natural seria optar pela utilização de seus dados para a execução da meta-análise. Entretanto, como ela se mostrou cautelosa com relação à exposição de dados com um menor nível de evidência, a mesma será discutida na seção de considerações e recomendação, de modo que as meta-análises, ora inseridas, serão apenas para visualização gráfica da magnitude dos efeitos.

Desta maneira, optou-se por utilizar os dados do estudo de **Khera e colaboradores (2016)**(126) para se abordar as variáveis, por ser o estudo mais recente e amplo, com critérios de inclusão mais bem definidos, que utiliza metodologia apenas com análises diretas de alta confiabilidade.

Com relação à variável discreta de perda de porcentagem de peso (5% e 10%), é de suma importância ressaltar que a mesma tem forte relação com a clínica, uma vez que uma perda de peso de 5% a 10% mantida é um critério mínimo de sucesso, pois resultará em redução de pressão arterial, melhora de colesterol HDL e LDL, diminuindo a necessidade de medicamentos para controle de pressão arterial, glicemia, lipídeos, levando a reduções ainda maiores dos triglicérides, da glicemia, da hemoglobina glicada e do risco de diabetes tipo 2(185). Como apenas um ECR adicional incluído(139) apresentou dados para estes desfechos, sendo que os mesmos ainda eram relativos a uma dosagem pouco usual de orlistate (60mg TID), optamos por não atualizar essa meta-análise. Foram inseridas, nesta seção, as figuras das meta-análises inclusas na revisão sistemática de **Khera e colaboradores (2016)**(126), como já descritas na seção anterior (Figuras 3 e 4):



Figura 4. Razão de chances para perda de 10% do peso corporal.

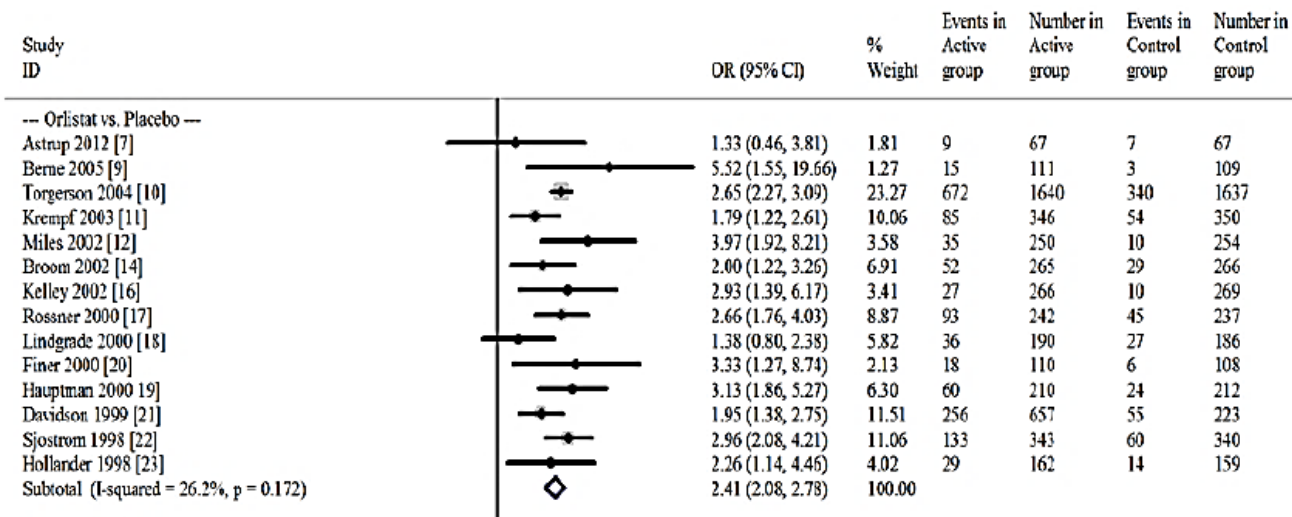
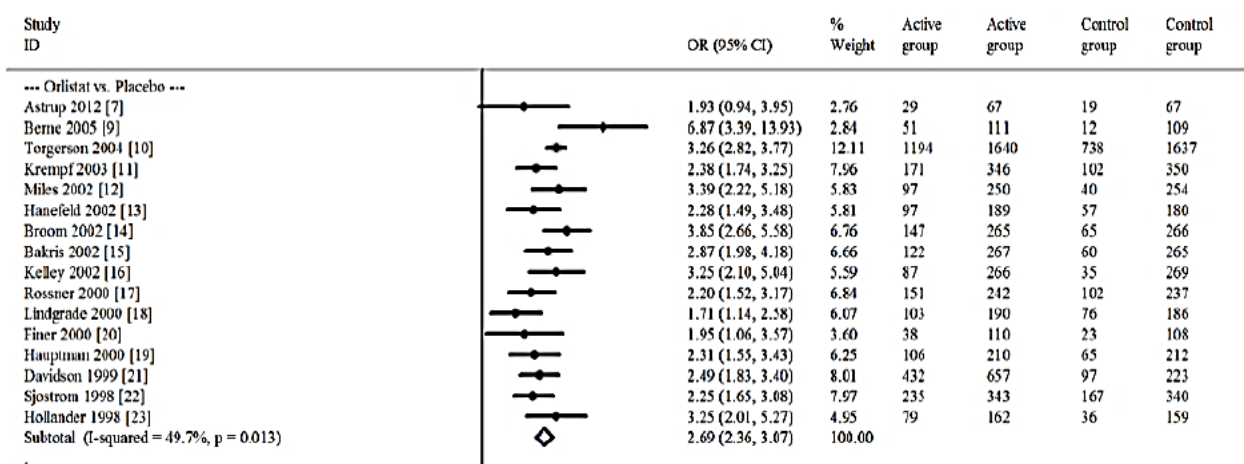


Figura 3. Razão de chances para perda de 5% do peso corporal.



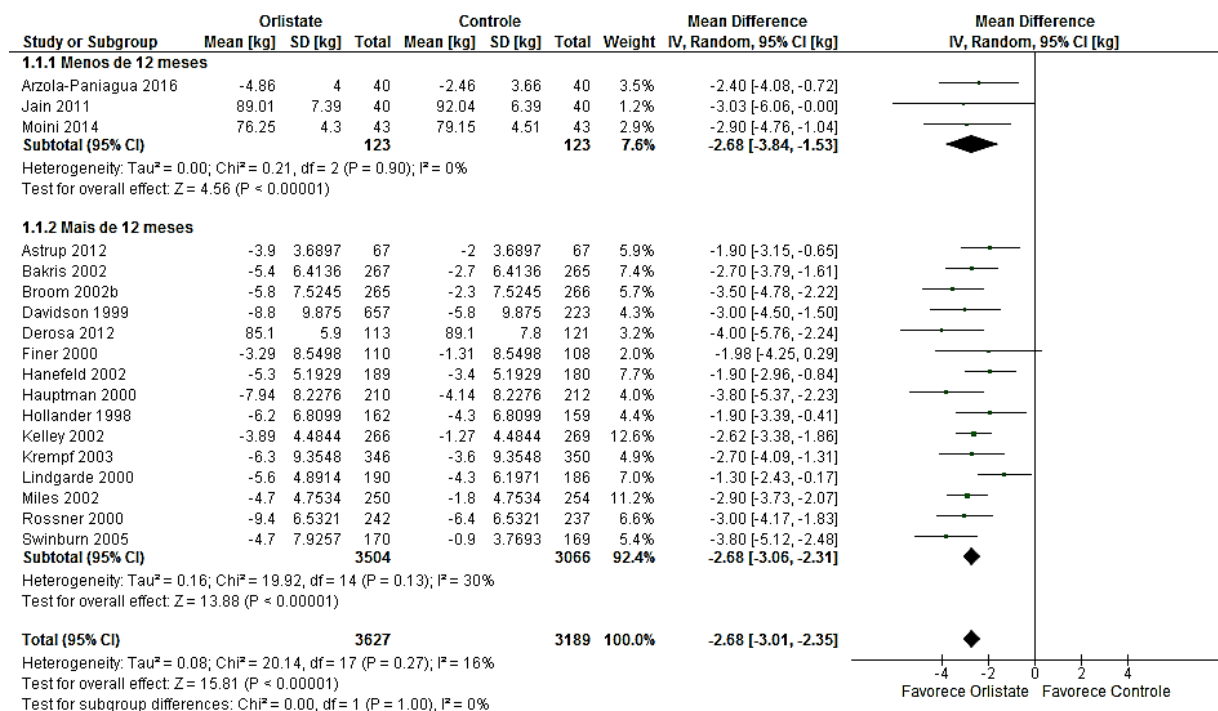
Optou-se por atualizar a meta-análise do estudo de **Khera e colaboradores (2016)** (126) para a variável contínua de perda de peso (por ter mais estudos, apresentar metodologia mais robusta e ter relação direta com IMC e circunferência abdominal).

Seguindo os critérios de inclusão do estudo original (126) e dos ECR incluídos nesse relatório e que não constavam na meta-análise, dois não apresentaram dados coletáveis para este desfecho (138,139) e três deles seriam inicialmente excluídos pelo tempo de acompanhamento menor que seis meses (44,137,140). Entretanto, para exemplificação gráfica, os três foram inseridos como um subgrupo na meta-análise, que foi atualizada apenas com os



dados de **Derosa e colaboradores (2012)** (92). Esses estudos exerceram pouca influência na magnitude e direção do resultado.

Figura 5. Meta-análise comparativa entre orlistate e placebo na redução do peso corporal (atualização da meta-análise de Khera et al., 2016) por subgrupo de tempo de acompanhamento.

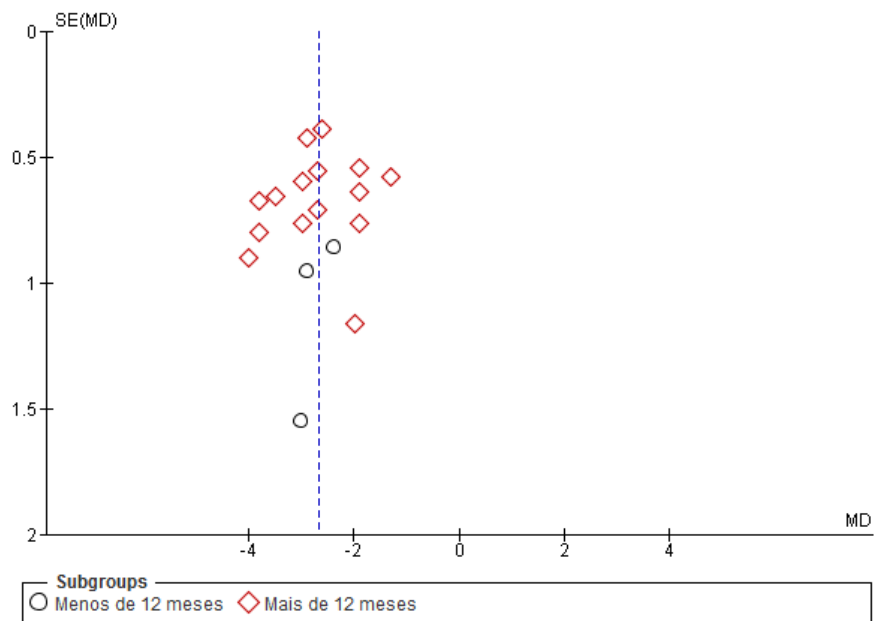


A meta-análise de efeitos aleatórios revelou uma média de perda de 2,68 kg de peso a mais no grupo orlistate (IC 95%: - 3,01 - 2,35 de perda, p < 0,00001), em relação ao placebo, com uma heterogeneidade estatística considerada baixa (I² = 16%, p = 0,27), e com diferença estatisticamente não-significativa para o teste de diferenças entre subgrupos (I² = 0%). A retirada individual de qualquer um dos estudos tem influência considerável no desfecho, inclusive em questões relacionadas a heterogeneidade. A inclusão dos desfechos constantes nos estudos com menor tempo de seguimento não promoveu alterações drásticas na magnitude e na direção do efeito, não agregando heterogeneidade (Figura 5).



Analisando-se o gráfico de *funnel plot*, a despeito da publicação de resultados, principalmente positivos, dada a baixa magnitude destes, foi considerada baixa a probabilidade de viés de publicação, dada a concentração dos estudos, publicados em diferentes datas, próxima a uma magnitude de desfecho semelhante e com baixa assimetria (Figura 7).

Figura 6. *Funnel plot* referente aos estudos incluídos na meta-análise da redução de peso corporal.

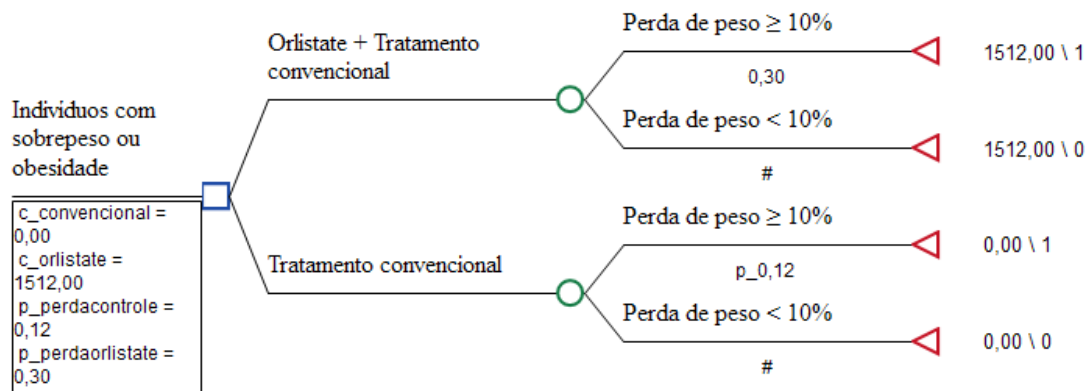




10. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Com o objetivo de verificar a relação entre os custos e os desfechos relacionados à terapia com orlistate, foi realizada análise de custo-efetividade deste medicamento comparado ao tratamento convencional. A intervenção consistiu no uso de orlistate 120 mg três vezes ao dia associado a dieta, acompanhamento nutricional e rotina de exercícios físicos. Já o comparador consistiu em realização das medidas não farmacológicas citadas. Os indivíduos elegíveis seriam os com sobrepeso ou obesidade ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), sendo considerado como desfecho de interesse perda ponderal igual ou superior a 10% do peso basal. Nesta análise, o horizonte temporal foi de um ano e a perspectiva adotada, a do SUS. O modelo utilizado para cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi uma árvore de decisão simples, que pode ser vista na Figura 7 abaixo.

Figura 7. Árvore de decisão do uso do orlistate + tratamento convencional na perda de peso significativa ($\geq 10\%$) comparado ao tratamento convencional isolado.



Para estimativa da efetividade, realizou-se meta-análise de proporção dos estudos que forneceram o número de indivíduos que atingiram perda ponderal $\geq 10\%$ entre aqueles que receberam orlistate e placebo, bem como o número total de indivíduos em cada grupo. Além disso, foram considerados apenas os estudos que avaliaram eficácia do tratamento em período de 12 meses e em que a dose de orlistate fosse de 120 mg três vezes ao dia.

Dentre os indivíduos do grupo controle, a proporção de indivíduos que atingiram perda de peso clinicamente significativa foi de 0,12 (12%), enquanto entre aqueles que utilizaram orlistate, esta proporção foi de 0,30 (30%). Os resultados podem ser vistos nas Figuras 8 e 9.



Figura 8. Meta-análise de proporção de indivíduos que atingiram perda de peso $\geq 10\%$ do grupo controle.

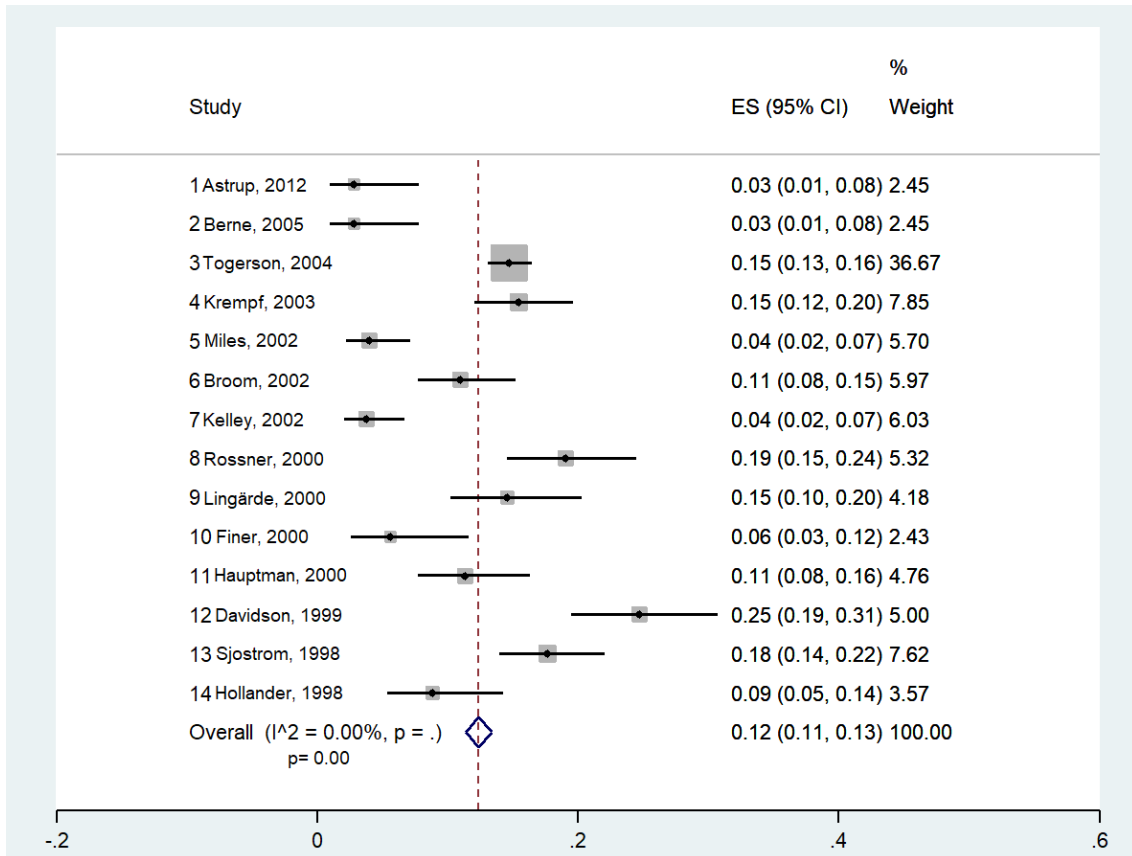
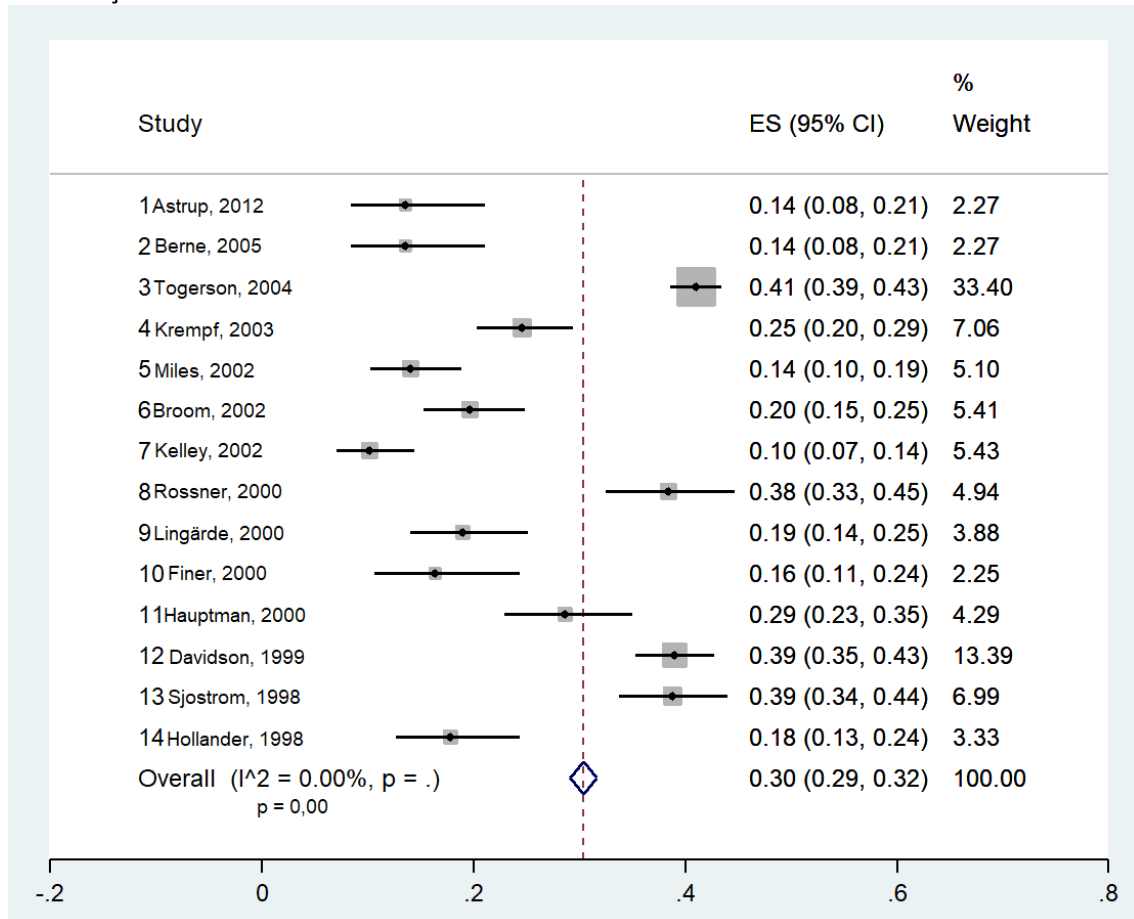




Figura 9. Meta-análise de proporção de indivíduos que atingiram perda de peso $\geq 10\%$ do grupo intervenção.



Para estimativa de custo, considerou-se o custo anual, por indivíduo, do uso do orlistate 120 mg três vezes ao dia, da dieta e dos exercícios físicos. O custo do orlistate foi baseado no menor preço pago em compras públicas federais no último ano. Já para os custos relacionados às medidas não farmacológicas (acompanhamento nutricional, dieta e rotina de exercícios físicos), foi consultada tabela SIGTAP para procedimentos relacionados a esta atividade, embora nenhum tenha sido localizado. Deste modo, considerou-se que o tratamento convencional não implicaria em custos. Esta abordagem, embora pouco adequada, não implica em limitações ao modelo, visto que estes custos estariam presentes em ambos os grupos, já que se recomenda o uso do medicamento associado a medidas não farmacológicas para perda de peso. Deste modo, o custo incremental resultante é referente apenas ao tratamento com orlistate.



No Quadro 4 abaixo, podem ser vistos os *inputs* de custo e efetividade para cada grupo.

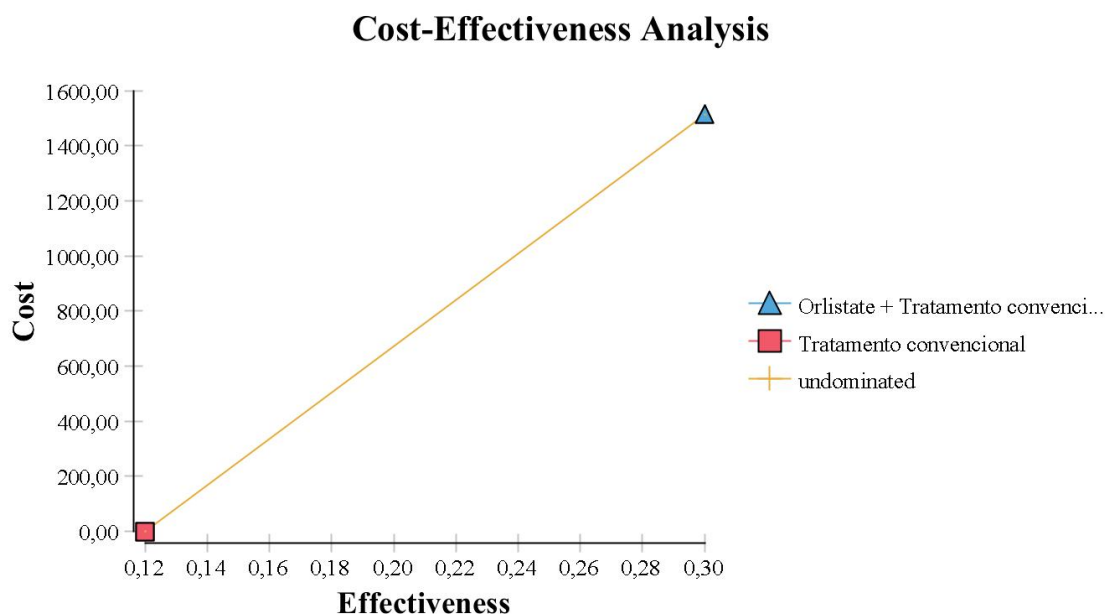
Quadro 4. Custos e efetividade relacionados ao tratamento com orlistate e ao tratamento convencional.

Grupo	Custo anual	Efetividade
Orlistate + tratamento convencional	R\$ 1.512,00*	0,30
Tratamento convencional	R\$ -	0,12

* Utilizado valor médio de compra no período de 01/01/2018 a 31/12/2018, conforme SIASG via banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso em [22/04/2019] [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>]

Com base nos dados utilizados, o custo incremental do orlistate + tratamento convencional comparado ao tratamento convencional isolado foi de R\$ 1.512,00. Já a efetividade incremental foi de 0,18 para perda de peso $\geq 10\%$. Deste modo, a RCEI foi de R\$ 8.400,00 para cada paciente adicional com perda ponderal $\geq 10\%$ (Figura 10).

Figura 10. Análise de custo-efetividade do uso do orlistate + tratamento convencional para perda ponderal $\geq 10\%$ comparado ao tratamento convencional isolado.





11. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cálculo da análise de impacto orçamentário do orlistate para a redução de peso corporal, foi considerada a prevalência de sobrepeso e obesidade fornecida no relatório da Vigilância e fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL Brasil, 2017). Além disso, dados de estimativas populacionais foram consultados no sítio eletrônico do IBGE para obtenção das populações com idade superior a 18 anos esperadas para os anos de 2020 a 2024.

Para o ano de 2017, a frequência de sobrepeso foi de 54% e a de obesidade, de 18,9% em todo o território nacional. Com base nestes dados, foi calculado o número de indivíduos adultos com sobrepeso e obesidade para os anos de 2020 a 2024. Para este cálculo, considerou-se que a frequência de sobrepeso e obesidade foi a mesma ao longo dos cinco anos. No Quadro 5, abaixo, podem ser vistas as estimativas de população para os anos considerados nesta análise, bem como as estimativas de indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Em subanálise da coorte PURE, estudo multicêntrico e internacional de Dagenais et al. 2016, que contempla indivíduos de diferentes países no mundo, incluindo 8062 indivíduos do Brasil, observou-se que a prevalência de indivíduos diabéticos (DM) e com sobrepeso ou obesidade foi de 41,3%. Ademais, em estudo que avaliou a frequência de doença cardiovascular (DCV) em indivíduos com diabetes tipo II, obteve-se que 34,3% tinham as duas condições simultaneamente. Uma limitação deste estudo é que não houve estratificação dos indivíduos por IMC (normal, sobrepeso/obesidade) (Norhammar et al., 2016). Apesar destas limitações, obteve-se o número de indivíduos com estas condições para compor o cenário no qual os indivíduos teriam maior risco associado de pior prognóstico (Obesidade, DCV e DM) da AIO a partir destes dados, já que não foram identificados na literatura estudos que apresentassem a prevalência de sobrepeso ou obesidade, de diabetes mellitus e de doenças cardiovasculares simultaneamente.



Quadro 5. Estimativa do quantitativo de indivíduos com sobrepeso e obesidade de 2020 a 2024.

Ano	População BR*	População Sobrepeso/ obeso**	População Sobrepeso/obeso e DM***	População Sobrepeso/ obesidade, DM*** e DCV****
2020	158.255.554	85.457.999	65.359.544	22.352.964
2021	160.044.909	86.424.251	66.098.547	22.605.703
2022	161.775.439	87.358.737	66.813.256	22.850.134
2023	163.465.276	88.271.249	67.511.159	23.088.816
2024	165.088.471	89.147.774	68.181.539	23.318.086

Legenda: DM – diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular; *Estimativa populacional de adultos fornecida pelo IBGE; **Dados provenientes do relatório VIGITEL 2017; ***Dagenais et al., 2016; ****Norhammar et al., 2016.

Para dados de custos, foi consultado o banco de preços em saúde para compras de orlistate realizadas pelo governo federal no período de 01/01/2018 a 31/12/2018. Foi considerada a média ponderada do valor das compras neste período. A partir do custo unitário, foram calculados os custos mensais e anuais por pacientes. Considerou-se que os indivíduos tomariam três cápsulas ao dia, conforme posologia em bula, totalizando 90 cápsulas por mês. Os custos unitário, mensal e anual do orlistate por paciente podem ser vistos no Quadro 6:

Quadro 6. Custos unitário, mensal e anual por paciente do orlistate.

Valor Unitário SIASG*	Valor Mensal/ paciente	Valor anual/ paciente
R\$ 1,40	R\$ 126,00	R\$ 1.512,00

*Utilizado valor médio de compra no período de 01/01/2018 a 31/12/2018, conforme SIASG via banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso em [22/04/2019] [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>]

Para a análise de impacto orçamentário serão simulados quatro cenários: o primeiro, em que todos os pacientes com sobrepeso e obesidade teriam acesso ao tratamento com orlistate para redução de peso; no segundo, considerando outras opções para perda ponderal (como dietas e exercícios físicos), o acesso foi variável, partindo de 30%, com aumento de 5% ao ano; no terceiro cenário, apenas indivíduos diabéticos e com doença cardiovascular receberiam o tratamento; e no quarto cenário o acesso ao orlistate variaria de 30% a 50%, apenas para indivíduos diabéticos e com doença cardiovascular.



a. CENÁRIO 1: ACESSO 100%

Neste cenário, considerou-se que todos os indivíduos com sobrepeso ou obesidade seriam tratados com orlistate e o acesso seria de 100%. Deste modo, para todos os pacientes elegíveis, o impacto orçamentário em 5 anos seria de R\$ 660.229.935.815,52. As análises, por ano, podem ser vistas no Quadro 7, abaixo.

Quadro 7. Análise de impacto orçamentário do orlistate para os anos de 2020 a 2024, com acesso de 100%.

Ano	População BR	População Sobrepeso/obeso*	Acesso	Custo anual
2020	158.255.554	85.457.999	100%	R\$ 129.212.494.729,92
2021	160.044.909	86.424.251	100%	R\$ 130.673.467.300,32
2022	161.775.439	87.358.737	100%	R\$ 132.086.410.434,72
2023	163.465.276	88.271.249	100%	R\$ 133.466.128.548,48
2024	165.088.471	89.147.774	100%	R\$ 134.791.434.802,08
AIO 5 anos:				R\$ 660.229.935.815,52

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário. *População adulta com sobrepeso ou obesidade de acordo com a concatenação de dados do IBGE e VIGITEL.

b. CENÁRIO 2: USO E ACESSO VARIÁVEL (30% – 50%)

Neste cenário, levou-se em conta que nem todos os indivíduos seriam submetidos ao tratamento com orlistate considerando à existência de outras medidas para perda de peso, devido a barreiras de acesso ou abandono de tratamento relacionado a eventos adversos gastrointestinais. Deste modo, considerou-se que o uso e acesso do medicamento seriam de 30% em 2020 e chegando a 50% em 2024.

O impacto orçamentário para o período de 2020 a 2024 seria de R\$ 264.789.501.395,83, com incremento de aproximadamente 22 milhões ao ano. Os resultados podem ser vistos no Quadro 8:



Quadro 8. Impacto orçamentário do uso e acesso variáveis do orlistate nos anos de 2020 a 2024.

Ano	População BR	População Sobrepeso/obeso*	Acesso	Custo anual
2020	158.255.554	85.457.999	30%	R\$ 38.763.748.418,98
2021	160.044.909	86.424.251	35%	R\$ 45.735.713.555,11
2022	161.775.439	87.358.737	40%	R\$ 52.834.564.173,89
2023	163.465.276	88.271.249	45%	R\$ 60.059.757.846,82
2024	165.088.471	89.147.774	50%	R\$ 67.395.717.401,04
AIO 5 anos:				R\$ 264.789.501.395,83

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário. *População adulta com sobrepeso ou obesidade de acordo com a concatenação de dados do IBGE e VIGITEL

c. CENÁRIO 3: RESTRIÇÃO DE USO A PACIENTES COM DM E DCV E ACESSO DE 100%

Neste cenário, foram considerados apenas os pacientes com sobrepeso ou obesidade com diabetes e doença cardiovascular e acesso de 100% ao medicamento. Deste modo, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 172.694.143.544,81.

Quadro 9. Impacto orçamentário do orlistate para pacientes com sobrepeso ou obesidade com DM e DCV, nos anos de 2020 a 2024.

Ano	População BR	Proporção de pacientes com DM, DCV, sobrepeso ou obesidade	Pacientes Elegíveis	Acesso	Custo anual
2020	158.255.554	22.352.964	22.352.964	100%	R\$ 33.797.681.538,19
2021	160.044.909	22.605.703	22.605.703	100%	R\$ 34.179.823.263,52
2022	161.775.439	22.850.134	22.850.134	100%	R\$ 34.549.402.089,37
2023	163.465.276	23.088.816	23.088.816	100%	R\$ 34.910.290.357,33
2024	165.088.471	23.318.086	23.318.086	100%	R\$ 35.256.946.296,40
AIO 5 anos:					R\$ 172.694.143.544,81

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário, DCV – Doença cardiovascular; DM – Diabetes mellitus.

d. CENÁRIO 4: RESTRIÇÃO DE USO A PACIENTES COM DM E DCV E ACESSO VARIÁVEL

Neste cenário, foram considerados apenas os pacientes com sobrepeso ou obesidade com diabetes e doença cardiovascular e acesso variável ao medicamento. Deste modo, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 69.260.107.248,44.



Quadro 10. Impacto orçamentário do uso e acesso variáveis do orlistate para pacientes com sobrepeso ou obesidade com DM e DCV, nos anos de 2020 a 2024.

Ano	População BR	Proporção de pacientes com DM, DCV, sobrepeso ou obesidade	Pacientes Elegíveis	Acesso	Custo anual
2020	158.255.554	22.352.964	22.352.964	30%	R\$ 10.139.304.461,46
2021	160.044.909	22.605.703	22.605.703	35%	R\$ 11.962.938.142,23
2022	161.775.439	22.850.134	22.850.134	40%	R\$ 13.819.760.835,75
2023	163.465.276	23.088.816	23.088.816	45%	R\$ 15.709.630.660,80
2024	165.088.471	23.318.086	23.318.086	50%	R\$ 17.628.473.148,20
AIO 5 anos:					R\$ 69.260.107.248,44

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário, DCV – Doença cardiovascular; DM – Diabetes mellitus.

11.1. NOVA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Após a apreciação inicial, o Plenário da Conitec solicitou uma nova avaliação de impacto orçamentário da incorporação do orlistate com a perspectiva de inserir critérios de exclusão de pacientes e descontinuação do tratamento.

Inicialmente, foi realizada a atualização dos dados da população elegível e preço do medicamento. Optou-se por utilizar o menor preço de compra pública praticado nos seis meses anteriores à consulta, na perspectiva de que em caso de incorporação da tecnologia os preços tenderiam a reduzir. Essa metodologia é diferente da adotada nos cenários anteriores que utilizaram a média ponderada dos preços encontrados nas bases. Na busca de preços nos registros de compras públicas no Brasil realizada em 02/10/19, foi observado que o menor preço unitário do orlistate 120 mg foi de R\$ 1,26 (um real e vinte e seis centavos) em compra realizada pelo município de Artur Nogueira-SP em 26/06/2019. Este valor foi utilizado para estimar o custo de tratamento anual com o medicamento (Quadro 11) que foi utilizado em todos os cenários das novas AIO.



Quadro 11. Custos unitário, mensal e anual por paciente do orlistate.

Apresentação	Posologia	Quantidade de comprimidos por ano	Custo por paciente ano
Orlistate cápsula 120 mg	3 cápsulas/dia	1095	R\$ 1.379,70

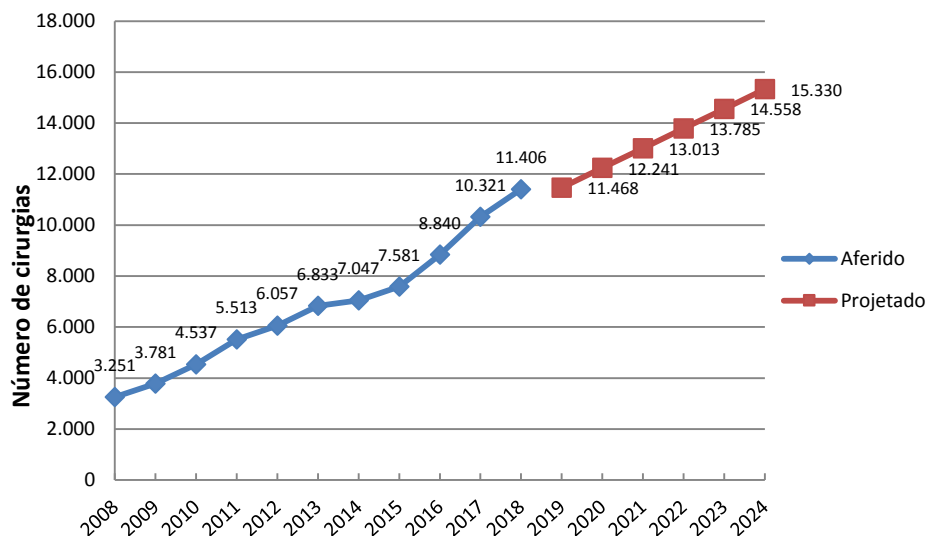
*Utilizado o menor preço de compra pública no período de 02/04/2019 a 02/10/2019, via banco de preços em saúde (BPS), acesso em [02/10/2019] [Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>].

Para a estimativa da população elegível nos novos cenários foram utilizados os dados provenientes do relatório VIGITEL 2018, as estimativas populacionais do IBGE da população com idade superior a 18 anos esperadas para os anos de 2020 a 2024, os dados de prevalência de indivíduos diabéticos e com sobrepeso ou obesidade do estudo de Dagenais e colaboradores (2016) (41,3%) e de frequência de doença cardiovascular em indivíduos com diabetes tipo II (34,3%) do estudo de Norhammar e colaboradores (2016).

Além disso, foi adotada a premissa de que pacientes submetidos a cirurgias de redução do estômago no período avaliado na AIO não seriam elegíveis para o tratamento com orlistate. Para estimar esse número de pacientes, foi realizada uma consulta no DATASUS utilizando o *software* TABWIN pelo número de procedimentos relacionados à redução de estômago obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (04.07.01.038-6 - CIRURGIA BARIÁTRICA POR VIDEOLAPAROSCOPIA; 04.07.01.017-3 - GASTROPLASTIA C/ DERIVACAO INTESTINAL; 04.07.01.018-1 - GASTROPLASTIA VERTICAL COM BANDA; 04.07.01.012-2 - GASTRECTOMIA C/ OU S/ DESVIO DUODENAL; 04.07.01.036-0 - GASTRECTOMIA VERTICAL EM MANGA (SLEEVE)), todos relacionados aos CID-10 de obesidade (E660, E662, E668 e E669), nos anos de 2008 a 2018. A partir do número de procedimentos aferidos em cada ano, foi traçada a tendência do número de procedimentos estimados para os anos do horizonte temporal por regressão linear (Figura 11).



Figura 11. Procedimentos de redução de estômago aferidos e projetados.



O quadro 12 apresenta as estimativas de população elegível ao uso de orlistate no Brasil.

Quadro 12. Estimativa do quantitativo de indivíduos com sobrepeso e obesidade de 2020 a 2024.

Ano	População BR*	População Sobrepeso/obeso**	População Sobrepeso/obeso e DM***	População Sobrepeso/obesidade, DM e DCV****,*****
2020	158.255.554	88.136.103	65.354.488	22.416.590
2021	160.044.909	89.132.001	66.093.173	22.669.958
2022	161.775.439	90.095.134	66.807.563	22.914.994
2023	163.465.276	91.035.601	67.505.147	23.154.265
2024	165.088.471	91.938.948	68.175.207	23.384.096

Legenda: DM – diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular; *Estimativa populacional de adultos fornecida pelo IBGE; **Dados provenientes do relatório VIGITEL 2018 com desconto de cirurgias de redução de estômago; ***Dagenais et al., 2016; ****Norhammar et al., 2016.

Com base nas estimativas de população e custo de tratamento atualizados, foram criados mais dois cenários para estimar o impacto orçamentário da incorporação do orlistate, seguindo as seguintes premissas:

e. CENÁRIO 5

Neste cenário, todos os indivíduos com sobrepeso ou obesidade recebendo tratamento com orlistate; exclusão dos pacientes sem “perda de peso significativa” (perda > 10% do peso corpóreo) segundo a efetividade do orlistate de 18% utilizada na análise de custo-efetividade;



utilização da taxa de persistência de 6% por ano na utilização de orlistate de acordo com o estudo de Padwal e colaboradores (2007) (57); difusão de mercado de 100% em todos os anos.

f. CENÁRIO 6

Neste cenário, apenas a população com sobrepeso/obesidade, DM e DCV recebendo tratamento com orlistate; exclusão dos pacientes sem “perda de peso significativa” (perda > 10% do peso corpóreo) segundo a efetividade do orlistate de 18% utilizada na análise de custo-efetividade; utilização da taxa de persistência de 6% por ano na utilização de orlistate de acordo com o estudo de Padwal e colaboradores (2007) (57); difusão de mercado de 100% em todos os anos.

As estimativas de impacto orçamentário do Cenário 5 e Cenário 6 estão apresentadas no Quadro 13 e Quadro 14, respectivamente. Após cinco anos de incorporação do orlistate estima-se um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 128,2 bilhões segundo as premissas do Cenário 5 e de, aproximadamente, R\$ 32,6 bilhões segundo as premissas do Cenário 6.

Quadro 13. Cenário 5 - Análise de impacto orçamentário do orlistate para os anos de 2020 a 2024.

Ano	População Sobrepeso/ obeso*	Novos pacientes	População elegível**	Custo anual
2020	88.136.103	88.136.103	88.136.103	R\$ 121.601.381.354,00
2021	89.132.001	995.898	1.947.768	R\$ 2.687.335.776,17
2022	90.095.134	963.133	984.169	R\$ 1.357.857.489,08
2023	91.035.601	940.467	951.096	R\$ 1.312.226.842,00
2024	91.938.948	903.347	913.619	R\$ 1.260.520.127,17
AIO 5 anos				R\$ 128.219.321.588,43

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário. *População adulta com sobrepeso ou obesidade e sem cirurgia de acordo com a concatenação de dados do IBGE, VIGITEL e DATASUS. **População com perda de peso significativa (perda > 10% do peso corpóreo) e persistência segundo Padwal e colaboradores (2007).



Quadro 14. Cenário 6 - Análise de impacto orçamentário do orlistate para os anos de 2020 a 2024.

Ano	População Sobrepeso/obesidade, DM e DCV*	Novos pacientes	População elegível**	Custo anual
2020	22.416.590	22.416.590	22.416.590	R\$ 30.928.168.589,25
2021	22.669.958	253.369	495.468	R\$ 683.597.174,55
2022	22.914.994	245.036	250.387	R\$ 345.458.638,07
2023	23.154.265	239.271	241.975	R\$ 333.853.420,27
2024	23.384.096	229.831	232.444	R\$ 320.703.110,12
AIO 5 anos				R\$ 32.611.780.932,25

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário, DCV – Doença cardiovascular; DM – Diabetes mellitus. *População adulta com sobrepeso ou obesidade, sem cirurgia de redução de estômago, DM e DCV de acordo com a concatenação de dados do IBGE, VIGITEL, DATASUS, Dagenais e colaboradores (2016) e Norhammar e colaboradores (2016). **População com perda de peso significativa (perda > 10% do peso corpóreo) e persistência segundo Padwal e colaboradores (2007).

Com os resultados dos Cenários 5 e 6 é possível observar que a incorporação do orlistate no SUS tem elevado impacto orçamentário, mesmo considerando condições para descontinuação e restrições de uso. A descontinuação para pacientes que não apresentam resposta adequada pode ser de difícil implementação. Além disso, a taxa de persistência advinda do estudo observacional de Padwal e colaboradores (2007) (57) pode não representar a realidade do cenário brasileiro.

12. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care excellence – NICE, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH, Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services - SBU; Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud e Finnish National Institute for Health and Welfare* foram pesquisados quanto às recomendações acerca do orlistate para perda de peso corporal.

O NICE recomenda o uso do orlistate como parte de um plano para perda de peso. Adultos devem ter IMC $\geq 28,0$ kg/m² com fatores de risco associados ou IMC $\geq 30,0$ kg/m². A



associação com outros medicamentos para redução de peso não é recomendada⁴. O PBAC recomenda o uso do orlistate associado a uma rotina de exercícios físicos e suplementação de vitaminas⁵.

Nos sítios eletrônicos das agências *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud* e *Finnish National Institute for Health and Welfare* não foi localizado relatório de avaliação de tecnologias em saúde ou de recomendações acerca do medicamento. O CADTH⁶ e o SBU⁷ realizaram avaliação acerca do tratamento farmacológico disponível para perda de peso, mas não apresenta conclusão sobre o uso do orlistate.

13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico de obesidade com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 25 kg/m² com ou sem comorbidades. Utilizaram-se os termos “*overweight*”, “*obesity*” e “*obese*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos sibutramina e orlistate, que estão sendo apreciados pela Conitec. Também foram excluídos os medicamentos com registro na Anvisa.

⁴ NICE: Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. Acesso em 18/04/2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg43/evidence/full-guideline-section-1-introduction-methods-and-recommendations-pdf-195027229>.

⁵ PBAC: Orlistat. Acesso em 18/04/2019. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/4570M>.

⁶ CADTH: Pharmacological Interventions for Weight Loss: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness. Acesso em 22/04/2019. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/L%200058%20Pharmacological%20Interventions%20for%20Weight%20Loss%20final.pdf>

⁷ SBU: Obesity - Problems and Interventions. Acesso em 22/04/2019. Disponível em: <https://www.sbu.se/en/publications/sbu-assesses/obesity---problems-and-interventions/>.



Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Contudo, os protocolos de inclusão dos participantes nos estudos preconizaram pacientes com IMC ≥ 27 Kg/m² que apresentavam alguma comorbidade associada ao sobrepeso e aqueles com IMC ≥ 30 Kg/m² com ou sem comorbidade.

Diante dessas informações, realizaram-se buscas nas agências FDA, EMA, *Therapeutic Goods Administration* (TGA), da Austrália, e na canadense *Health Canada*, acerca das indicações clínicas do medicamento orlistate e constatou-se que nesses países, o orlistate é indicado para o grupo preconizado nos estudos clínicos: *pacientes com IMC ≥ 27 Kg/m² que com alguma comorbidade associada ao sobrepeso e pacientes com IMC ≥ 30 Kg/m².*

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **quatro** medicamentos potenciais para o tratamento dos pacientes com IMC ≥ 27 Kg/m² e alguma comorbidade associada ao sobrepeso (diabetes, hipertensão ou dislipidemia) e pacientes com IMC ≥ 30 Kg/m² com ou sem comorbidade (Quadro 15).

Quadro 15 - Medicamentos potenciais para o tratamento dos pacientes com IMC ≥ 27 kg/m² e alguma comorbidade associada ao sobrepeso (diabetes, hipertensão ou dislipidemia) e pacientes com imc ≥ 30 kg/m² com ou sem comorbidade.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica.
Semaglutida	Agonista de GLP-1	Oral	Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Lisdexanfetamina	Modulador do SNC	Oral	Fase 3 ^b	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Naltrexona + bupropiona	Estimulador de POMC	Oral	Fase 3 ^{b,c}	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Fentermina + topiramato	Agonista de receptores adrenérgicos	Oral	Fase 4 ^c	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 21/8/2019.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; GLP-1 – peptídeo semelhante a glucagon-1; SNC – sistema nervoso central; POMC – Pró-opiomelanocortina.

^a Ativo, não recrutando;

^b Recrutando;

^c Concluído.



14. DA EVIDÊNCIA À DECISÃO

Com base na abordagem GRADE, foi construída tabela EtD (do Inglês, *Evidence-to-Decision*), com a sumarização dos achados e análise dos principais fatores que poderiam influenciar na decisão de incorporação do orlistate (Tabela 1).

Tabela 1. Síntese dos achados referentes ao uso do orlistate (tabela EtD).

Resumo – principais domínios para decisão

Qual a eficácia e a segurança do orlistate na perda de peso corporal?	
POPULAÇÃO:	Adultos com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade (Índice de massa corporal - IMC igual ou superior a 25 kg/m ²) com e sem comorbidades (diabetes e hipertensão arterial)
INTERVENÇÃO:	Orlistate
COMPARADOR:	Exercícios físicos, dieta, aconselhamento nutricional e sibutramina
DESFECHOS PRINCIPAIS	Redução de peso corporal, redução de 5-10% do peso corporal, redução de circunferência abdominal e redução de IMC
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS)

Problema

O problema é uma prioridade?

- A obesidade é uma condição epidêmica no mundo;
- O número de obesos no mundo quase triplicou desde 1975. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos apresentavam excesso de peso. Destes, mais de 650 milhões eram obesos;
- De acordo com dados do VIGITEL Brasil 2017, a frequência de sobrepeso foi de 54,0% e a de obesidade de 18,9%.
- Em evento internacional promovido pela Organização Panamericana da Saúde. O Brasil assumiu compromisso de frear o crescimento da obesidade até 2019 por meio de três medidas principais: deter o crescimento da obesidade na população adulta por meio de políticas de saúde e segurança alimentar e nutricional; reduzir o consumo regular de refrigerante e suco artificial em pelo menos 30% na população adulta; e ampliar em no mínimo 17,8% o percentual de adultos que consomem frutas e hortaliças regularmente⁸;

⁸ ONU BRASIL: BRASIL ASSUME COMPROMISSO DE FREAR AVANÇO DA OBESIDADE ATÉ 2019. ACESSO EM 09/05/2019. DISPONÍVEL EM: [HTTPS://NACOESUNIDAS.ORG/BRASIL-ASSUME-COMPROMISSO-DE-FREAR-AVANCO-DA-OBESIDADE-ATE-2019/](https://nacoesunidas.org/brasil-assume-compromisso-de-frear-avanco-da-obesidade-ate-2019/)



Efeitos desejáveis

Quão substanciais são os efeitos desejáveis antecipados?

- Redução de peso corporal de 2 a 3 kg com um ano de tratamento com orlistate comparado ao placebo;
- O uso do orlistate esteve associado a redução de peso clinicamente significativa quando associada a rotina de exercícios físicos e dieta;
- Observou-se maior redução medidas de IMC e circunferência abdominal em pacientes em uso de orlistate comparado ao placebo.

Efeitos indesejáveis

Quão substanciais são os efeitos indesejáveis antecipados?

- Comumente ocorrem efeitos gastrointestinais desagradáveis;
- Além de sintomas gastrointestinais, infecções de vias aéreas superiores, gripe, cefaleia e hipoglicemia são eventos adversos muito comuns, enquanto distúrbios dentais ou gengivais, infecções do trato respiratório inferior, irregularidades menstruais, ansiedade, fadiga, infecção urinária são eventos comuns.
- A ocorrência dos eventos adversos gastrointestinais resultou em abandono de tratamento em alguns estudos.

Certeza na evidência

Qual a certeza global na evidência para os efeitos?

A qualidade geral da evidência é **moderada**. Segue o julgamento para desfechos específicos:

- Moderado nível de evidência para variações contínuas de peso;
- Baixo nível de evidência para perda $\geq 5\%$ do peso corporal basal;
- Moderado nível de evidência para perdas ponderais $\geq 10\%$.

Valores e preferências dos pacientes

Existe incerteza ou variabilidade importante no modo como as pessoas avaliam os principais desfechos?

- Medicamento oral e 3x/dia, junto às refeições. Provável maior comodidade e facilidade de uso;
- Frequentemente ocorrem eventos gastrointestinais desagradáveis, que podem resultar em constrangimento por parte do usuário
 - Estudos citaram estes eventos como uma das razões para abandono do tratamento

Balço entre efeitos (riscos e benefícios)

O balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou o comparador?



Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:

- Houve diferença média de emagrecimento de 2-3kg num período de ao menos seis meses com a utilização de orlistate em relação ao placebo ou a cuidados/aconselhamentos mínimos;
- Quando associado a dieta e exercícios físicos, verificou-se tendência de perda de peso clinicamente significativa (5% - 10%);
- As reações adversas de medicamentos contendo orlistate são, em sua absoluta maioria, de natureza gastrointestinal e relacionadas ao seu próprio efeito farmacológico ao evitar a absorção de parte da gordura ingerida;
- Além das reações gastrointestinais, também foram comumente relatados: cefaleia, infecções de vias aéreas superiores, anemia, infecção urinária e irregularidades menstruais.

Necessidade de recursos (Impacto orçamentário)

Quão vultosos são os recursos requeridos (custos)?

- **Valor base:** preço unitário mínimo pago em compras federais no ano de 2018 – R\$ 1,40

Acesso 100%

- Ano 1 - R\$ 129,2 bilhões
- 5 anos: R\$ 660,2 bilhões

Quadro. Análise de impacto orçamentário do orlistate para os anos de 2020 a 2024, com acesso de 100%.

Ano	População BR	População Sobrepeso/ obeso	Acesso	Custo anual
2020	158.255.554	85.457.999	100%	R\$ 129.212.494.729,92
2021	160.044.909	86.424.251	100%	R\$ 130.673.467.300,32
2022	161.775.439	87.358.737	100%	R\$ 132.086.410.434,72
2023	163.465.276	88.271.249	100%	R\$ 133.466.128.548,48
2024	165.088.471	89.147.774	100%	R\$ 134.791.434.802,08
			AIO 5 anos:	R\$ 660.229.935.815,52

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário.



Acesso variável: 30 a 50%

- Ano 1 - R\$ 38,8 bilhões
- 5 anos: R\$ 264,8 bilhões

Quadro. Impacto orçamentário do uso e acesso variáveis do orlistate nos anos de 2020 a 2024.

Ano	População BR	População Sobrepeso/ obeso	Acesso	Custo anual
2020	158.255.554	85.457.999	30%	R\$ 38.763.748.418,98
2021	160.044.909	86.424.251	35%	R\$ 45.735.713.555,11
2022	161.775.439	87.358.737	40%	R\$ 52.834.564.173,89
2023	163.465.276	88.271.249	45%	R\$ 60.059.757.846,82
2024	165.088.471	89.147.774	50%	R\$ 67.395.717.401,04
AIO 5 anos:				R\$ 264.789.501.395,83

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário.

Acesso 100%

- Ano 1 - R\$ 33,8 bilhões
- 5 anos: R\$ 172,7 bilhões

Quadro. Impacto orçamentário do uso e acesso variáveis do orlistate para pacientes com sobrepeso ou obesidade com DM e DCV, nos anos de 2020 a 2024.

Ano	População BR	Proporção de pacientes com DM, DCV, sobrepeso ou obesidade	Pacientes Elegíveis	Acesso	Custo anual
2020	158.255.554	22.352.964	22.352.964	100%	R\$ 33.797.681.538,19
2021	160.044.909	22.605.703	22.605.703	100%	R\$ 34.179.823.263,52
2022	161.775.439	22.850.134	22.850.134	100%	R\$ 34.549.402.089,37
2023	163.465.276	23.088.816	23.088.816	100%	R\$ 34.910.290.357,33
2024	165.088.471	23.318.086	23.318.086	100%	R\$ 35.256.946.296,40
AIO 5 anos:					R\$ 172.694.143.544,81

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário, DCV – Doença cardiovascular; DM – Diabetes mellitus.



Acesso variável, restrição de uso a pacientes com DM e DCV

- Ano 1 - R\$ 10,1 bilhões
- 5 anos: R\$ 69,2 bilhões

Quadro. Impacto orçamentário do uso e acesso variáveis do orlistate para pacientes com sobrepeso ou obesidade com DM e DCV, nos anos de 2020 a 2024.

Ano	População BR	Proporção de pacientes com DM, DCV, sobrepeso ou obesidade	Pacientes Elegíveis	Acesso	Custo anual
2020	158.255.554	22.352.964	22.352.964	30%	R\$ 10.139.304.461,46
2021	160.044.909	22.605.703	22.605.703	35%	R\$ 11.962.938.142,23
2022	161.775.439	22.850.134	22.850.134	40%	R\$ 13.819.760.835,75
2023	163.465.276	23.088.816	23.088.816	45%	R\$ 15.709.630.660,80
2024	165.088.471	23.318.086	23.318.086	50%	R\$ 17.628.473.148,20
AIO 5 anos:					R\$ 69.260.107.248,44

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário; DCV – Doença Cardiovascular, DM – Diabetes mellitus.

- **Valor base:** nova busca por preço unitário mínimo pago em compras públicas no Brasil no ano de 2019 – R\$ 1,26

Acesso 100%, restrição de uso a pacientes que realizaram cirurgia bariátrica, além de percentual de eficácia (redução de peso > 10%) e percentual de adesão

- Ano 1 - R\$ 121,6 bilhões
- 5 anos: R\$ 128,2 bilhões

Quadro. Análise de impacto orçamentário do orlistate para os anos de 2020 a 2024.

Ano	População Sobrepeso/ obeso*	Novos pacientes	População elegível**	Custo anual
2020	88.136.103	88.136.103	88.136.103	R\$ 121.601.381.354,00
2021	89.132.001	995.898	1.947.768	R\$ 2.687.335.776,17
2022	90.095.134	963.133	984.169	R\$ 1.357.857.489,08
2023	91.035.601	940.467	951.096	R\$ 1.312.226.842,00
2024	91.938.948	903.347	913.619	R\$ 1.260.520.127,17
AIO 5 anos				R\$ 128.219.321.588,43

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário. *População adulta com sobrepeso ou obesidade e sem cirurgia de acordo com a concatenação de dados do IBGE, VIGITEL e DATASUS. **População com perda de peso significativa (perda > 10% do peso corpóreo) e persistência segundo Padwal e colaboradores (2007).



Acesso 100%, restrição de uso a pacientes com DM e DCV, que realizaram cirurgia bariátrica, além de percentual de eficácia (redução de peso > 10%) e percentual de adesão

- Ano 1 - R\$ 30,9 bilhões
- 5 anos: R\$ 32,6 bilhões

Quadro. Análise de impacto orçamentário do orlistate para os anos de 2020 a 2024.

Ano	População Sobrepeso/obesidade, DM e DCV*	Novos pacientes	População elegível**	Custo anual
2020	22.416.590	22.416.590	22.416.590	R\$ 30.928.168.589,25
2021	22.669.958	253.369	495.468	R\$ 683.597.174,55
2022	22.914.994	245.036	250.387	R\$ 345.458.638,07
2023	23.154.265	239.271	241.975	R\$ 333.853.420,27
2024	23.384.096	229.831	232.444	R\$ 320.703.110,12
AIO 5 anos				R\$ 32.611.780.932,25

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário, DCV – Doença cardiovascular; DM – Diabetes mellitus. *População adulta com sobrepeso ou obesidade, sem cirurgia de redução de estômago, DM e DCV de acordo com a concatenação de dados do IBGE, VIGITEL, DATASUS, Dagenais e colaboradores (2016) e Norhammar e colaboradores (2016). **População com perda de peso significativa (perda > 10% do peso corpóreo) e persistência segundo Padwal e colaboradores (2007).

Custo-efetividade

A custo-efetividade favorece a intervenção ou o comparador?

- A diferença de efetividade entre o orlistate associado ao tratamento não farmacológico (acompanhamento nutricional, dieta e rotina de exercícios físicos) e o tratamento não farmacológico isolado é de 0,18 para perdas ponderais clinicamente significantes ($\geq 10\%$);
- A diferença no custo entre as abordagens é o custo do orlistate, de R\$ 1.512,00;
- A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$8.400,00 por paciente adicional com perda ponderal $\geq 10\%$;

Equidade

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

- População com melhor condição financeira tem já acesso ao medicamento;
- Medicamento não disponível no SUS;
- Indisponibilidade de outros medicamentos na rede para perda de peso.

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável para os *stakeholders* chave?



- Provavelmente moderada a baixa por parte dos pacientes: redução discreta de perda de peso quando utilizado isoladamente, evidência fraca para manutenção do peso após o término do tratamento, eventos adversos desagradáveis, associado a altas taxas de abandono de tratamento.
- Provavelmente pouco aceitável para o sistema de saúde, dada a eficácia discreta, a alta possibilidade de abandono de tratamento e ao alto impacto financeiro.

Viabilidade de implementação

A intervenção é passível de ser implementada?

- O medicamento é facilmente disponível em farmácias;
- Será necessária negociação de preços com a empresa fabricante no intuito de reduzir o impacto do uso do medicamento;
- Será necessária estruturação da rede para distribuição do medicamento.



15. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência científica recuperada através de 5 RS, que incluíram no total 88 ECR, somadas a 6 ECR, os quais não estavam contemplados nas revisões, aponta para uma redução média de -2,68 Kg (IC95% -3,01; -2,35) em um ano nos pacientes que utilizam orlistate 120 mg três vezes ao dia em relação ao placebo.

Com relação à meta-análise, esta diferença obteve significância estatística, baixa heterogeneidade estatística e foi considerada de qualidade moderada com base nos critérios GRADE. As altas taxas de abandono presentes nos estudos e as dúvidas com relação à metodologia da randomização de alguns estudos (103,106,108,119,142–145), somadas à magnitude tímida do efeito requerem cautela na interpretação e contribuíram para uma diminuição da qualidade da evidência.

Com relação aos desfechos dicotômicos de perda de peso (5% e 10%), obteve-se evidência de qualidade baixa para o primeiro desfecho e moderada para o segundo a favor do orlistate (resultados transformados para razão de riscos visando a análise de magnitude do efeito). As altas taxas de abandono presentes nos estudos e as dúvidas com relação à metodologia da randomização de alguns estudos (103,106,108,119,142–145), somadas à magnitude tímida do efeito requerem cautela na interpretação e contribuíram para uma diminuição da qualidade da evidência. Adicionalmente, para o desfecho de 5%, a alta heterogeneidade estatística contribuiu para a diminuição da qualidade da evidência. Para os desfechos indicados, não foi considerado gradiente dose resposta, uma vez que se trabalhou prioritariamente apenas com a dosagem de 360 mg ao dia.

Também é digno de nota que mesmo revisões sistemáticas menos restritivas com relação aos critérios de inclusão dos estudos primários, ou seja, mais amplas do que as revisões de Khera ou LeBlanc (126,127), revelaram valores semelhantes de magnitude do desfecho. A revisão de Sahebkar e colaboradores (2017) (133), que incluiu 33 estudos com vários controles na meta-análise, que não só o placebo, chegou a variação de -2,2kg (IC 95%: -2,51 a -1,74), a favor do orlistate.

Apesar da significância estatística, o significado clínico deste achado é questionável, uma vez que a média de peso basal das populações dos estudos era próxima de 100 kg, sendo esta



perda adicional, pela intervenção farmacológica, abaixo dos 5-10% de perda de peso inicial (considerada perda clinicamente significativa de peso). Outro fato a se questionar é a execução dos estudos em populações bem controladas, com pacientes que já não se demonstravam predispostos ao emagrecimento sob a justificativa de falha de adesão. Esse procedimento provavelmente excluiu os pacientes com maus hábitos ou dificuldades relacionadas a questões psicológicas no emagrecimento, tal como força de vontade, fato comum na população geral. Adicionalmente, a inclusão apenas de “obesos sadios” nos estudos pode ter selecionado artificialmente uma população que apresenta ausência de comorbidades importantes e frequentes nessa população, o que pode ter influenciado nos resultados. A variedade de dietas, aconselhamentos e incentivo à prática de exercícios físicos, entre os estudos, também é potencial fator gerador de heterogeneidade clínica, uma vez que não há uma clara padronização do tratamento de base da obesidade.

A evidência de maior qualidade recuperada, a revisão de Leblanc e colaboradores (2018) (127), aponta apenas para uma tendência de emagrecimento de 5-10% do peso com as intervenções farmacológicas, indicando que os melhores efeitos foram obtidos com intervenções comportamentais. No entanto, na revisão de **Khera et al 2016** (126), apesar da heterogeneidade presente – e significativa na meta-análise de perda de 5% do peso inicial – houve maior chance de redução de peso em 5 e 10% do peso inicial com o uso de orlistate, quando foi comparado ao placebo. Os resultados foram significantes, embora de pequena magnitude ($< 2,0$), quando transformados para risco relativo (de acordo com a diretriz brasileira para o GRADE(187), uma grande magnitude ocorre quando se tem um $RR > 2$).

Tal fato inclusive é corroborado pela Diretriz Brasileira de Obesidade de 2016, que indica, com alto nível de evidência, que em pacientes com uma história prévia de falência com tentativas de mudança de estilo de vida, dieta com restrição calórica e aumento de atividade física (quando aplicável), o tratamento medicamentoso deve ser indicado na presença de sobrepeso associado a fatores de risco ou de obesidade. Indica ainda que o tratamento farmacológico não deve ser usado isoladamente na ausência de outras medidas não farmacológicas (185).



16. RECOMENDAÇÕES

A evidência recuperada revela uma diferença média de emagrecimento de 2-3kg num período de ao menos seis meses com a utilização de orlistate em relação ao placebo ou a cuidados/aconselhamentos mínimos. Essa magnitude de efeito foi estatisticamente significativa em quase todos os estudos, mas a significância clínica da mesma é altamente passível a questionamentos. Somado a isso, percebemos um aumento estatisticamente significativo de eventos adversos gastrointestinais e altas taxas de abandono nos estudos avaliados, principalmente devido a estes eventos.

Desta maneira, a utilização de orlistate, no âmbito do Sistema único de saúde, como intervenção para emagrecimento de longo prazo, possivelmente tem campo reduzido na prática clínica, não sendo recomendado seu uso isolado e nem como primeira linha de tratamento. É recomendado o seu posicionamento na terapêutica como o de adjuvante em pacientes refratários a tentativas de emagrecimento com intervenções baseadas no estilo de vida, levando em consideração os eventuais custos envolvidos na utilização do medicamento.

17. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 10 de outubro de 2019, em sua 82ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram, por unanimidade, a não incorporação do orlistate para o tratamento do sobrepeso e da obesidade, considerando a baixa relevância clínica do desfecho, a baixa segurança do medicamento, a baixa qualidade metodológica dos estudos e o alto impacto orçamentário.



18. REFERÊNCIAS

1. Brainfarma. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Bula do medicamento Orlistate. 2018.
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.
3. Yancy WS, Westman EC, McDuffie JR, Grambow SC, Jeffreys AS, Bolton J, et al. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet vs Orlistat Plus a Low-Fat Diet for Weight Loss. *Arch Intern Med [Internet]*. 2010 Jan 25 [cited 2019 Mar 11];170(2):136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101008>
4. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, et al. A Two-Year Randomized Trial of Obesity Treatment in Primary Care Practice. *N Engl J Med [Internet]*. Massachusetts Medical Society; 2011 Nov 24 [cited 2019 Mar 11];365(21):1969–79. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1109220>
5. Turker I, Guvener Demirag N, Tanaci N, Uslu Tutar N, Kirbas I. Effects of orlistat plus diet on postprandial lipemia and brachial artery reactivity in normolipidemic, obese women with normal glucose tolerance: A prospective, randomized, controlled Study. *Curr Ther Res [Internet]*. 2006 May [cited 2019 Mar 15];67(3):159–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24678093>
6. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Rinaldi A, Fogari R. Effects of orlistat, simvastatin, and orlistat + simvastatin in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, open-label trial. *Curr Ther Res [Internet]*. Elsevier; 2002 Sep 1 [cited 2019 Mar 15];63(9):621–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011393X02800662>
7. Florentin M, Kostapanos MS, Nakou ES, Elisaf M, Liberopoulos EN. Efficacy and Safety of Ezetimibe Plus Orlistat or Rimonabant in Statin-Intolerant Nondiabetic Overweight/Obese Patients With Dyslipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther [Internet]*. 2009 Dec [cited 2019 Mar 15];14(4):274–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19724023>
8. Kim KK, Suh HS, Hwang IC, Ko KD. Influence of eating behaviors on short-term weight loss by orlistat and anorectic agent. *Eat Behav [Internet]*. 2014 Jan [cited 2019 Mar 16];15(1):87–90. Available from:



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411757>

9. Ryan DH, Johnson WD, Myers VH, Prather TL, McGlone MM, Rood J, et al. Nonsurgical Weight Loss for Extreme Obesity in Primary Care Settings. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 Jan 25 [cited 2019 Mar 16];170(2):146. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101009>
10. Smith SR, Stenlof KS, Greenway FL, McHutchison J, Schwartz SM, B. Dev V, et al. Orlistat 60 mg Reduces Visceral Adipose Tissue: A 24-Week Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Obesity* [Internet]. 2011 Sep 30 [cited 2019 Mar 16];19(9):1796–803. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720429>
11. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 Mar 16];49(1):80–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19053049>
12. Kumar P, Arora S. Orlistat in polycystic ovarian syndrome reduces weight with improvement in lipid profile and pregnancy rates. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 16];7:255. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624661>
13. Grilo CM, White MA. Orlistat with behavioral weight loss for obesity with versus without binge eating disorder: Randomized placebo-controlled trial at a community mental health center serving educationally and economically disadvantaged Latino/as. *Behav Res Ther* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Mar 16];51(3):167–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376451>
14. Grilo CM, Masheb RM. Rapid response predicts binge eating and weight loss in binge eating disorder: Findings from a controlled trial of orlistat with guided self-help cognitive behavioral therapy. *Behav Res Ther* [Internet]. 2007 Nov [cited 2019 Mar 16];45(11):2537–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659254>
15. Cadegiani FA, Diniz GC, Alves G. Aggressive clinical approach to obesity improves metabolic and clinical outcomes and can prevent bariatric surgery: a single center experience. *BMC Obes* [Internet]. *BioMed Central*; 2017 [cited 2019 Mar 11];4:9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28239482>
16. Sultana Munir S, Jabeen S, Alvi N, Khan D, Khan M. Role of Orlistat Combined With Life Style in the Management of Obese Patients with Polycystic Ovarian Syndrome [Internet]. Vol. 12. [cited 2019 Mar 16]. Available from: http://ppmhsonline.com/2018/april_june/pdf/477.pdf



17. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient Weight Reduction Decreases Cardiovascular Complications in Diabetic Patients with the Metabolic Syndrome. *Hear Drug* [Internet]. Karger Publishers; 2005 [cited 2019 Mar 20];5(2):68–74. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/83662>
18. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Alexandraki K, Panidis D. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2006 Oct 31 [cited 2019 Mar 13];0(0):061031010617005–???. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201808>
19. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 Sep 15 [cited 2019 Mar 11];20(6):623–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15352910>
20. Kalashnikova MF, Uchamprina V, Romantsova TI, Gerasimov AN, Gerasimov AN, Ивановна PT, et al. Clinical and economic analysis of the modern strategies for treating metabolic syndrome. *Diabetes Mellit* [Internet]. 2014 Apr 22 [cited 2019 Mar 11];17(2):116. Available from: <http://endojournals.ru/index.php/dia/article/view/6408>
21. Grilo CM, Masheb RM, Salant SL. Cognitive Behavioral Therapy Guided Self-Help and Orlistat for the Treatment of Binge Eating Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 May 15 [cited 2019 Mar 11];57(10):1193–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15866560>
22. Sari R, Balci MK, Cakir M, Altunbas H, Karayalcin U. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. *Endocr Res* [Internet]. 2004 May [cited 2019 Mar 13];30(2):159–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15473126>
23. Dixon JB, Strauss BJG, Laurie C, O'Brien PE. Changes in Body Composition with Weight Loss: Obese Subjects Randomized to Surgical and Medical Programs*. *Obesity* [Internet]. 2007 May [cited 2019 Mar 11];15(5):1187–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495195>
24. Vosnakis C, Georgopoulos NA, Rouso D, Mavromatidis G, Katsikis I, Roupas ND, et al. Diet, physical exercise and Orlistat administration increase serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2013 Mar 30 [cited 2019 Mar 13];29(3):242–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194076>
25. Pinkston MM, Poston WSC, Reeves RS, Haddock CK, Taylor JE, Foreyt JP. Does



- metabolic syndrome mitigate weight loss in overweight Mexican American women treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification? *Eat Weight Disord* [Internet]. 2006 Mar [cited 2019 Mar 13];11(1):e35-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801738>
26. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Georgoula M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2005 Dec 4 [cited 2019 Mar 14];21(12):1997–2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368051>
 27. Fatahi S, Kord Varkaneh H, Pezeshki M, Ghahremanian A, Shab-Bidar S. A survey on clinical effectiveness of orlistat compared to sibutramine, lorcaserin, metformin and placebo on weight loss in obese people: a network meta-analysis. *Tehran Univ Med J TUMS Publ* [Internet]. Tehran University Medical Journal TUMS Publications; 2018 [cited 2019 Mar 11];76(6):403–9. Available from: http://tumj.tums.ac.ir/browse.php?a_id=9026&sid=1&slc_lang=en
 28. Audikovszky M, Pados G, Seres I, Harangi M, Fülöp P, Katona E, et al. [Changes in lipid profile and paraoxonase activity in obese patients as a result of orlistat treatment]. *Orv Hetil* [Internet]. 2001 Dec 16 [cited 2019 Mar 11];142(50):2779–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11820148>
 29. Gentile S, Guarino G, Padovano B, Buonocunto F, Gruppo Campano Obesità. [Efficacy and safety of a short-time orlistat treatment in obese subjects]. *Ann Ital Med Int* [Internet]. 2005 [cited 2019 Mar 15];20(2):90–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16052841>
 30. GAO L, LIU J, YANG Jun, YANG J, ZHANG Y, CHEN J, et al. Efficacy and safety of Orlistat for obese patients with cardiovascular risk: a meta-analysis. *Chinese J Evidence-Based Med* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 15];18(5):476–88. Available from: <http://www.cjebm.com/article/10.7507/1672-2531.201707107>
 31. Hajduković Z, Jovelić A, Zivotić-Vanović M, Raden S. [Influence of orlistat therapy on serum insulin level and morphological and functional parameters of peripheral arterial circulation in obese patients]. *Vojnosanit Pregl* [Internet]. 2005 Nov [cited 2019 Mar 16];62(11):803–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375203>
 32. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar H, et al. [Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients]. *Ter Arkh* [Internet]. 2000 [cited 2019 Mar 16];72(8):50–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11019429>



33. Makoundou V, Bobbioni-Harsch E, Gachoud J-P, Habicht F, Pataky Z, Golay A. A 2-year multifactor approach of weight loss maintenance. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes* [Internet]. Springer International Publishing; 2010 Mar 31 [cited 2019 Mar 11];15:e9–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03325275>
34. LeCheminant JD, Jacobsen DJ, Hall MA, Donnelly JE. A Comparison of Meal Replacements and Medication in Weight Maintenance after Weight Loss. *J Am Coll Nutr* [Internet]. Routledge; 2005 Oct [cited 2019 Mar 11];24(5):347–53. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2005.10719484>
35. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2014 May 14 [cited 2019 Mar 16];348(may14 6):g2646–g2646. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25134100>
36. Stoll, Tschepe-Neumann A. Monocentric, randomised, double-blind, pilot study using a double-dummy design to compare two treatment methods for the management of overweight and obesity: HTP.027. *Obes Rev* [Internet]. Blackwell Pub; 2011 May 1 [cited 2019 Mar 23];12(12):278. Available from: <https://insights.ovid.com/obesity-reviews/obesr/2011/05/001/monocentric-randomised-double-blind-pilot-study/926/00134512>
37. Stoll M, Bitterlich N, Cornelli U. Randomised, double-blind, clinical investigation to compare orlistat 60 milligram and a customized polyglucosamine, two treatment methods for the management of overweight and obesity. *BMC Obes* [Internet]. BioMed Central; 2017 [cited 2019 Mar 16];4:4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097013>
38. Nakou ES, Filippatos TD, Georgoula M, Kiortsis DN, Tselepis AD, Mikhailidis DP, et al. The effect of orlistat and ezetimibe, alone or in combination, on serum LDL and small dense LDL cholesterol levels in overweight and obese patients with hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2008 Jul 29 [cited 2019 Mar 21];24(7):1919–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18513463>
39. Metwally M, Amer S, Li TC, Ledger WL. An RCT of metformin versus orlistat for the management of obese anovulatory women. *Hum Reprod* [Internet]. 2008 Dec 26 [cited 2019 Mar 11];24(4):966–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095663>
40. Graff SK, Mario FM, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review



- and meta-analysis. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Mar 15];70(6):450–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27228266>
41. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL - Primary Health Care Trial. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2019 Mar 16];7(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642072>
 42. LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of Primary Care–Relevant Treatments for Obesity in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Oct 4 [cited 2019 Mar 14];155(7):434. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969342>
 43. Wang F-F, Wu Y, Zhu Y-H, Ding T, Batterham RL, Qu F, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Mar 16];19(10):1424–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30066361>
 44. Moini A, Kanani M, Kashani L, Hosseini R, Hosseini L. Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Endocrine* [Internet]. 2014 May 8 [cited 2019 Mar 14];49(1):286–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294011>
 45. Zimbron J, Khandaker GM, Toschi C, Jones PB, Fernandez-Egea E. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Mar 11];26(9):1353–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496573>
 46. Dong Z, Xu L, Liu H, Lv Y, Zheng Q, Li L. Comparative efficacy of five long-term weight loss drugs: quantitative information for medication guidelines. *Obes Rev* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Mar 12];18(12):1377–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29024559>
 47. Panda SR, Jain M, Jain S, Saxena R, Hota S. Effect of Orlistat Versus Metformin in Various Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *J Obstet Gynecol India* [Internet]. 2018 Oct 12 [cited 2019 Mar 14];68(5):336–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30224835>
 48. Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2002 Sep



- [cited 2019 Mar 14];20(9):1873–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195131>
49. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term Drug Treatment for Obesity. *JAMA* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Mar 16];311(1):74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24231879>
 50. Castañeda-González L, Camberos-Solís R, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Long-term randomized clinical trials of pharmacological treatment of obesity: Systematic review. *Colomb Med* [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 16];41(1):1–5. Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/681/763>
 51. Haddock C, Poston W, Dill P, Foreyt J, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes* [Internet]. Nature Publishing Group; 2002 Feb 15 [cited 2019 Mar 16];26(2):262–73. Available from: <http://www.nature.com/articles/0801889>
 52. Robertson C, Avenell A, Stewart F, Archibald D, Douglas F, Hoddinott P, et al. Clinical Effectiveness of Weight Loss and Weight Maintenance Interventions for Men: A Systematic Review of Men-Only Randomized Controlled Trials (The ROMEO Project). *Am J Mens Health* [Internet]. 2017 Jul 30 [cited 2019 Mar 11];11(4):1096–123. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26130729>
 53. Svendsen M, Rissanen A, Richelsen B, Rössner S, Hansson F, Tonstad S. Effect of Orlistat on Eating Behavior Among Participants in a 3-year Weight Maintenance Trial. *Obesity* [Internet]. 2008 Feb [cited 2019 Mar 13];16(2):327–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18239640>
 54. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Kovanen PT, Pedone C, Simental-Mendía M, Cicero AFG. Effects of orlistat on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled clinical trials. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Mar 14];12(2):80–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275922>
 55. Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Improvement of plasma adiponectin, leptin and C-reactive protein concentrations by orlistat: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Mar 16];81(5):819–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717446>
 56. Yesilbursa D, Serdar Z, Serdar A, Sarac M, Coskun S, Jale C. Lipid peroxides in obese patients and effects of weight loss with orlistat on lipid peroxides levels. *Int J Obes* [Internet]. 2005 Jan 5 [cited 2019 Mar 16];29(1):142–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467775>



57. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes* [Internet]. 2007 Oct 10 [cited 2019 Mar 16];31(10):1567–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420781>
58. Finkelstein EA, Kruger E. Meta- and cost-effectiveness analysis of commercial weight loss strategies. *Obesity* [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 Mar 16];22(9):1942–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24962106>
59. Hauptman J. Orlistat: Selective Inhibition of Caloric Absorption Can Affect Long-Term Body Weight. *Endocrine* [Internet]. 2000 Oct [cited 2019 Mar 16];13(2):201–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11186221>
60. Robertson C, Avenell A, Boachie C, Stewart F, Archibald D, Douglas F, et al. Should weight loss and maintenance programmes be designed differently for men? A systematic review of long-term randomised controlled trials presenting data for men and women: The ROMEO project. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier; 2016 Jan 1 [cited 2019 Mar 16];10(1):70–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X15000599>
61. O’Meara S, Glenny A, Sheldon T, Melville A, Wilson C. Systematic review of the effectiveness of interventions used in the management of obesity. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 1998 Jun 1 [cited 2019 Mar 23];11(3):203–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-277X.1998.00098.x>
62. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. *Fertil Steril* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Mar 16];89(4):899–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980364>
63. Derosa G, Cicero AFG, Murdolo G, Ciccarelli L, Fogari R. Comparison of metabolic effects of orlistat and sibutramine treatment in Type 2 diabetic obese patients. *Diabetes Nutr Metab* [Internet]. 2004 Aug [cited 2019 Mar 13];17(4):222–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15575343>
64. Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, Quaade F, Czubyko F, von Bergmann K, et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 1995 Apr [cited 2019 Mar 16];19(4):221–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7627244>
65. Pathan MF, Latif ZA, Nazneen NE, Mili SU. Orlistat as an adjunct therapy in type 2



- obese diabetic patients treated with sulphonylurea: a Bangladesh experience. *Bangladesh Med Res Counc Bull* [Internet]. 2004 Apr [cited 2019 Mar 16];30(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15376463>
66. Tchoukhine E, Takala P, Hakko H, Raidma M, Putkonen H, Räsänen P, et al. Orlistat in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Overweight or Obesity. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2019 Mar 16];72(03):326–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816037>
 67. Joffe G, Takala P, Tchoukhine E, Hakko H, Raidma M, Putkonen H, et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008 May [cited 2019 Mar 16];69(5):706–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18426261>
 68. Douglas IJ, Bhaskaran K, Smeeth L. Abstracts of the 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, August 25–28, 2013, Montréal, Canada - A cohort analysis to measure the effect of orlistat or bariatric surgery on weight and body mass index in a general UK population sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Mar 11];22(s1):1–521. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pds.3512>
 69. Rehman KA, Khan M, Rehmani A, Taufeeq M, Sheikh MA, Fatima K, et al. A meta-analysis of cardiovascular safety of FDA approved anti-obesity drugs. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. *Journal of the American College of Cardiology*; 2017 Mar 21 [cited 2019 Mar 11];69(11):1668. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971735057X>
 70. Schwartz TL, Jindal S, Simionescu M, Nihalani N, Azhar N, Tirmazi S, et al. Effectiveness of orlistat versus diet and exercise for weight gain associated with antidepressant use: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2019 Mar 14];24(5):555–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15349017>
 71. Strebkova E, Solovyeva I, Sharapova E, Mkrtumyan A, Alekseeva L. Evaluation of treatment efficacy of orlistat in obese women with knee osteoarthritis - World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2014): Poster Abstracts. *Osteoporos Int* [Internet]. Springer London; 2014 Apr 2 [cited 2019 Mar 16];25(S2):S353. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-014-2642-4>
 72. Robertson, Avenell, Stewart, Douglas, Archibald, Teijlingen V. Evidence for effective male weight loss programmes. A systematic review of long-term weight loss randomised trials for obese men: The ROMEO project. *Obes Facts* [Internet]. 2013 [cited 2019 Mar 23];6(Suppl.1):196. Available from:



<https://www.abdn.ac.uk/hsru/what-we-do/publications/academic-abstracts-232.php#panel235>

73. Strebkova E, Alekseeva L. SAT0558 Pharmacotherapy of obesity in patients with knee osteoarthritis and metabolic syndrome. In: Saturday, 16 JUNE 2018 [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2018 [cited 2019 Mar 16]. p. 1132.3-1133. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2018-eular.5072>
74. Stenlof K, Greenway F, Smith S, Murray K, McHutchison J, Agarwal V, et al. Poster Presentations - Significant reduction in body fat assessed by echomri in subjects treated with orlistat 60 mg for 6 months compared with placebo: Relationships between changes in body composition and body weight. *Obes Rev* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2010 Jul 9 [cited 2019 Mar 17];11:72–472. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-789X.2010.00763_7.x
75. Smith S, Stenlöf K, Greenway F, McHutchison J, Savastano D, Bansal-Dev V, et al. Poster Presentations - The effect of orlistat 60 mg on changes in body composition over a 24 week treatment: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Obes Rev* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2010 Jul 9 [cited 2019 Mar 17];11:72–472. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-789X.2010.00763_7.x
76. Levinson PD, Orlistat Swedish Multimorbidity Study Group. Orlistat with diet was effective and safe for weight loss and coronary risk reduction in obesity. *Evid Based Med* [Internet]. Royal Society of Medicine; 2001 Mar 1 [cited 2019 Mar 16];54(6):54. Available from: <http://ebm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ebm.6.2.54>
77. Makoundou V, Bobbiono-Harsch E, Gachoud J-P, Pataky Z, Golay A. Multifactorial approach with a new orlistat “on/off” therapeutic schema in a weight loss maintenance programme: 4 Years follow up [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 16] p. 76. Available from: https://ecitydoc.com/download/11th-international-congress-on-obesity_pdf
78. Papek-Musialik D, Kujawska-Luczak M, Szulinska M, Skrypnik D, Musialik K, Swora-Cwynar E, et al. [LB.02.30] INSULIN RESISTANCE AS A DETERMINANT OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 CONCENTRATION CHANGES IN OBESE CAUCASIAN WOMEN TREATED WITH ORLISTAT, METFORMIN, OR DIET. *J Hypertens* [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Mar 16];35:e258. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00004872-201709002-00772>
79. Saghar S, Pegah V, Nasrin S, Sedigheh H. A two purpose use of Orlistat in obese women with polycystic ovary syndrome: Weight loss and Androgen reduction [Internet]. IAHR; 2016 [cited 2019 Mar 11] p. 1. Available from: <https://gest.btcongress.it/viewAbstractPdf.php?id=2887>



80. K Kim, I Hwang, K Lee, H Seo, S Oh, K Lee. Addition of orlistat to sibutramine, compared with sibutramine alone, induce further improvement of serum lipid profiles in 14-week treatment: T5:P.108. In: Obesity Reviews [Internet]. Blackwell Pub; 2011 [cited 2019 Mar 11]. p. 214–5. Available from: <https://insights.ovid.com/obesity-reviews/obesr/2011/05/001/addition-orlistat-sibutramine-compared-alone/708/00134512>
81. Khera R, Pandey A, Chandar A, Murad MH, Wang Z, Camilleri M, et al. Abstract 16413: Association of Weight Loss Medications With Cardiometabolic Risk Factors: Systematic Review and Network Meta-Analysis [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2019 Mar 11] p. 815–27. Available from: <http://circoutcomes.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000723>
82. I Haq;, Verma; R, Farooq; M, Ganghat; I, Davies; M, McNally; P, et al. Clinical care and other categories posters: Audit - Clinical experience with orlistat in real world obese patients with diabetes: P416. Diabet Med [Internet]. 2009 Mar [cited 2019 Mar 11];26:79–199. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2009.02663.x>
83. Hankin C, Brunetti L, Knispel J, Troupin B. COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF WEIGHT LOSS TREATMENTS: DIET, PHARMACOLOGIC AGENTS, AND BARIATRIC SURGERY PDAM-01 BACKGROUND [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 11]. Available from: www.biomedcon.com
84. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop L, et al. 383 Comparative Efficacy and Tolerability of Long-Term Pharmacological Interventions for Obesity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Gastroenterology [Internet]. Elsevier; 2016 Apr 1 [cited 2019 Mar 11];150(4):S87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508516304085>
85. Suyog J, Milind P, Karuna R. Comparison of efficacy and safety of rimonabant with orlistat in obese and overweight patients. Int J Pharma Bio Sci [Internet]. International journal of pharma and bio sciences; 2011 [cited 2019 Mar 13];2(1):179–87. Available from: <https://ijpbs.net/abstract.php?article=NTQ4>
86. Ye J, Yanqin W, Xuan H, Bihui Z. P1322 Effect of orlistat on total liver fat quantification by novel magnetic resonance imaging in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis: Interim analysis of a prospective, randomized, single-center, open-label trial. United Eur Gastroenterol J [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 14];5(5S):A625. Available from: <https://www.ueg.eu/publications/abstractbook>
87. Gotfredsen A, Westergren Hendel H, Andersen T. Influence of orlistat on bone



- turnover and body composition. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2001 Aug [cited 2019 Mar 16];25(8):1154–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11486790>
88. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1998 Jul 18 [cited 2019 Mar 16];352(9123):167–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9683204>
 89. James WP, Avenell A, Broom J, Whitehead J. A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 1997 Jun [cited 2019 Mar 11];21 Suppl 3:S24–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9225173>
 90. Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N, UK Multimorbidity Study Group. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2002 Sep [cited 2019 Mar 16];56(7):494–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12296610>
 91. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Gravina A, Mereu R, et al. Comparison of orlistat treatment and placebo in obese type 2 diabetic patients. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2010 Aug 23 [cited 2019 Mar 13];11(12):1971–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20569086>
 92. Derosa G, Cicero A, D’Angelo A, Fogari E, Maffioli P. Effects of 1-year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Mar 14];37(2):187–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812797>
 93. Bloch KV, Salles GF, Muxfeldt ES, Da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. *J Hypertens* [Internet]. 2003 Nov [cited 2019 Mar 16];21(11):2159–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597860>
 94. de Castro JJ, Dias T, Chambel P, Carvalheiro M, Correia LG, Guerreiro L, et al. A randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of orlistat versus placebo in obese patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Mar 11];28(12):1361–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301983>
 95. Chou K-M, Huang B-Y, Fanchiang J-K, Chen C-H. Comparison of the effects of sibutramine and orlistat on obese, poorly-controlled type 2 diabetic patients.



- Chang Gung Med J [Internet]. 2007 [cited 2019 Mar 13];30(6):538–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18350737>
96. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther* [Internet]. 2003 Apr [cited 2019 Mar 16];25(4):1107–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809960>
 97. Derosa G, Cicero AFG, Murdolo G, Piccinni MN, Fogari E, Bertone G, et al. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2019 Mar 15];7(1):47–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642075>
 98. Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2000 Mar [cited 2019 Mar 16];24(3):306–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757623>
 99. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek Ertorer E, Tanaci N, BascilTutuncu N, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2002 Jan [cited 2019 Mar 16];4(1):49–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11874442>
 100. Gursoy A, Erdogan MF, Cin MO, Cesur M, Baskal N. Comparison of orlistat and sibutramine in an obesity management program: efficacy, compliance, and weight regain after noncompliance. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 Mar 13];11(4):e127–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17272944>
 101. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwege E, Gin H, Joubert J-M, Valensi P. Effects of orlistat on obesity-related diseases - a six-month randomized trial. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2004 Sep [cited 2019 Mar 14];6(5):375–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15287931>
 102. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2003 May [cited 2019 Mar 16];5(3):180–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12681025>
 103. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term



- treatment of obesity in primary care settings. Arch Fam Med [Internet]. 2000 Feb [cited 2019 Mar 16];9(2):160–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10693734>
104. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. Diabetes Care [Internet]. 1998 Aug [cited 2019 Mar 16];21(8):1288–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9702435>
 105. Kaya A, Aydın N, Topsever P, Filiz M, Öztürk A, Dağar A, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. Biomed Pharmacother [Internet]. 2004 Dec [cited 2019 Mar 15];58(10):582–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589067>
 106. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. Diabetes Care [Internet]. 2002 Jun [cited 2019 Mar 11];25(6):1033–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12032111>
 107. Kuo C-S, Pei D, Yao C-Y, Hsieh M-C, Kuo S-W. Effect of orlistat in overweight poorly controlled Chinese female type 2 diabetic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Int J Clin Pract [Internet]. 2006 Jul 12 [cited 2019 Mar 13];60(8):906–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893433>
 108. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care [Internet]. 2002 Jul [cited 2019 Mar 13];25(7):1123–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12087008>
 109. POSTON WSC, HADDOCK CK, PINKSTON MM, PACE P, REEVES RS, KARAKOC N, et al. Evaluation of a primary care-oriented brief counselling intervention for obesity with and without orlistat. J Intern Med [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Mar 15];260(4):388–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16961676>
 110. Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. Am J Cardiol [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2019 Mar 14];87(7):827–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274935>
 111. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, Toubro S, Niskanen L, Madsbad S, et al. Effect of Orlistat on Weight Regain and Cardiovascular Risk Factors Following a Very-



- Low-Energy Diet in Abdominally Obese Patients: A 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2019 Mar 14];30(1):27–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192328>
112. Shi Y-F, Pan C-Y, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Mar 16];22(12):1737–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401321>
 113. Smith TJ, Crombie A, Sanders LF, Sigrist LD, Bathalon GP, McGraw S, et al. Efficacy of Orlistat 60 mg on Weight Loss and Body Fat Mass in US Army Soldiers. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Mar 15];112(4):533–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717217>
 114. Swinburn BA, Carey D, Hills AP, Hooper M, Marks S, Proietto J, et al. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Mar 13];7(3):254–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811142>
 115. Trouillot TE, Pace DG, McKinley C, Cockey L, Zhi J, Haeussler J, et al. Orlistat maintains biliary lipid composition and hepatobiliary function in obese subjects undergoing moderate weight loss. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 Jun [cited 2019 Mar 16];96(6):1888–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11421247>
 116. Anderson JW, Schwartz SM, Hauptman J, Boldrin M, Rossi M, Bansal V, et al. Obesity: Low-Dose Orlistat Effects on Body Weight of Mildly to Moderately Overweight Individuals: A 16 Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2006 Oct 29 [cited 2019 Mar 16];40(10):1717–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940406>
 117. Audikovszky M, Pados G, Seres I, Harangi M, Fülöp P, Katona E, et al. Orlistat increases serum paraoxonase activity in obese patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2007 May [cited 2019 Mar 16];17(4):268–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17134960>
 118. Aydin N, Topsever P, Kaya A, Karasakal M, Duman C, Dağar A. Orlistat, sibutramine, or combination therapy: which performs better on waist circumference in relation with body mass index in obese patients? *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2004 Mar [cited 2019 Mar 16];202(3):173–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15065643>
 119. Bakris G, Calhoun D, Egan B, Hellmann C, Dolker M, Kingma I, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2002 Nov [cited 2019 Mar



- 16];20(11):2257–67. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409965>
120. Beck-da-Silva L, Higginson L, Fraser M, Williams K, Haddad H. Effect of Orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study. *Congest Hear Fail* [Internet]. 2005 [cited 2019 Mar 13];11(3):118–23. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947531>
121. Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study Group. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Mar 11];22(5):612–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842517>
122. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, Morrison DS. Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 Mar 13];16(12):1071–80. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26345590>
123. Gray LJ, Cooper N, Dunkley A, Warren FC, Ara R, Abrams K, et al. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes Rev* [Internet]. 2012 Jun [cited 2019 Mar 11];13(6):483–98. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22288431>
124. Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW, et al. Long-term Effects of Weight-Reducing Interventions in Hypertensive Patients_{title}Systematic Review and Meta-analysis</sub>; *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Mar 24 [cited 2019 Mar 16];168(6):571. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362248>
125. Khera R, Pandey A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Neeland IJ, et al. Effects of Weight-Loss Medications on Cardiometabolic Risk Profiles: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 Mar 15];154(5):1309–1319.e7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305933>
126. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events. *JAMA* [Internet]. 2016 Jun 14 [cited 2019 Mar 11];315(22):2424. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299618>
127. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults. *JAMA* [Internet]. American Medical



- Association; 2018 Sep 18 [cited 2019 Mar 11];320(11):1172. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.7777>
128. Neovius M, Johansson K, Rössner S. Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmaco-therapy for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2008 Jan 15 [cited 2019 Mar 16];9(5):420–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208467>
 129. O’Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Riet G. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obes Rev* [Internet]. 2004 Feb [cited 2019 Mar 11];5(1):51–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14969507>
 130. O’Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Riet G. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of orlistat in the management of obesity. *Health Technol Assess* [Internet]. 2001 [cited 2019 Mar 11];5(18):1–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11399238>
 131. Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, Kumar S, Matyka K. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2011 May [cited 2019 Mar 16];13(5):385–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205118>
 132. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* [Internet]. 2003 Dec 16 [cited 2019 Mar 16];27(12):1437–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975638>
 133. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, Kovanen PT, Simental-Mendía M, Bianconi V, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Mar 14];122:53–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28559211>
 134. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Mar 2 [cited 2019 Mar 16];3:CD007654. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934640>
 135. Zhou Y-H, Ma X-Q, Wu C, Lu J, Zhang S-S, Guo J, et al. Effect of Anti-Obesity Drug on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pereira RI, editor. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2012 Jun 20 [cited 2019 Mar 13];7(6):e39062. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0039062>



136. Hutton B, Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2019 Mar 11];80(6):1461–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585756>
137. Arzola-Paniagua MA, García-Salgado López ER, Calvo-Vargas CG, Guevara-Cruz M. Efficacy of an orlistat-resveratrol combination for weight loss in subjects with obesity: A randomized controlled trial. *Obesity* [Internet]. 2016 Jul [cited 2019 Mar 15];24(7):1454–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221771>
138. Golay A, Laurent-Jaccard A, Habicht F, Gachoud J-P, Chabloz M, Kammer A, et al. Effect of Orlistat in Obese Patients with Binge Eating Disorder. *Obes Res* [Internet]. 2005 Oct [cited 2019 Mar 13];13(10):1701–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286517>
139. Trujillo RC, Acosta A de L, Parra MG de la, Tapia MGP. Estudio comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de orlistat vs placebo en pacientes adultos de la Ciudad de México. *Med Interna México* [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 13];26(5):437–48. Available from: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=28348>
140. Jain SS, Ramanand SJ, Ramanand JB, Akat PB, Patwardhan MH, Joshi SR. Evaluation of efficacy and safety of orlistat in obese patients. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2011 Apr [cited 2019 Mar 15];15(2):99–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21731866>
141. James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomised trial. *Lancet*. 2000;356(SUPPL.):2119–25.
142. Hanefeld M, Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2002 Nov [cited 2019 Mar 17];4(6):415–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406041>
143. Krempf M, Louvet J-P, Allanic H, Miloradovich T, Joubert J-M, Attali J-R. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2003 May 17 [cited 2019 Mar 17];27(5):591–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704403>
144. Lindgärde F, Orlistat Swedish Multimorbidity Study GroupROUP. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients:



- the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* [Internet]. 2000 Sep [cited 2019 Mar 17];248:245–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971792>
145. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight Loss, Weight Maintenance, and Improved Cardiovascular Risk Factors after 2 Years Treatment with Orlistat for Obesity. *Obes Res* [Internet]. 2000 Jan [cited 2019 Mar 17];8(1):49–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10678259>
146. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Mar 17];27(1):155–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693982>
147. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* [Internet]. 2012 Jun 16 [cited 2019 Mar 17];36(6):843–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844879>
148. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 1999 Jan 20 [cited 2019 Mar 17];281(3):235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9918478>
149. Leblanc EL, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O’connor EA. Evidence Synthesis Number 168 Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Acknowledgments [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 10]. Available from: www.ahrq.gov
150. Acharya N V, Wilton L V, Shakir SAW. Safety profile of orlistat: results of a prescription-event monitoring study. *Int J Obes* [Internet]. Nature Publishing Group; 2006 Nov 21 [cited 2019 Mar 17];30(11):1645–52. Available from: <http://www.nature.com/articles/0803323>
151. Broom I, Hughes E, Dodson P, Reckless J. The role of orlistat in the treatment of obese patients with mild to moderate hypercholesterolaemia: consequences for coronary risk. *Br J Cardiol* [Internet]. 2002 [cited 2019 Mar 17];9(8):460–8. Available from: <https://bjcardio.co.uk/2002/09/the-role-of-orlistat-in-the-treatment-of-obese-patients-with-mild-to-moderate-hypercholesterolaemia->



consequences-for-coronary-risk/

152. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obes Metab.* 2000;2(2):105–12.
153. Hong J-L, Meier CR, Sandler RS, Jick SS, Stürmer T. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *BMJ [Internet]. British Medical Journal Publishing Group;* 2013 Aug 27 [cited 2019 Mar 17];347:f5039. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982291>
154. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L, ObelHyx Study Group. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes [Internet].* 2001 Nov 30 [cited 2019 Mar 17];25(11):1713–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753595>
155. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. *Orlistat Dose-Ranging Study Group. Eur J Clin Pharmacol [Internet].* 1998 Apr [cited 2019 Mar 17];54(2):125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626916>
156. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O’Neil PM, Smith DK, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr [Internet].* 1999 Jun 1 [cited 2019 Mar 17];69(6):1108–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10357727>
157. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials [Internet].* 1996 Feb [cited 2019 Apr 4];17(1):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>
158. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA [Internet].* 1995 Feb 1 [cited 2019 Apr 4];273(5):408–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7823387>
159. Borges RL, Ribeiro-Filho FF, Carvalho KMB, Zanella MT. [Impact of weight loss on adipocytokines, C-reactive protein and insulin sensitivity in hypertensive women with central obesity]. *Arq Bras Cardiol [Internet].* 2007 Dec [cited 2019 Mar 22];89(6):409–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18317625>



160. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient Weight Reduction Decreases Cardiovascular Complications in Diabetic Patients with the Metabolic Syndrome. *Hear Drug* [Internet]. Karger Publishers; 2005 [cited 2019 Mar 17];5(2):68–74. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/83662>
161. Derosa, G; Cicero, A.F.G; Murdolo, G; Ciccarelli, L; Fogari R. Comparasion of metabolic effects of orlistat and sibutramine treatment in Type 2 diabetic obese patients. *Diab Nutr Metab*. 2004;222–9.
162. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, Sambanis CL, Athyros VG, Spanou EA, et al. The ORlistat and CARDiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes (ORliCARDIA) study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2004 Sep 16 [cited 2019 Mar 20];20(9):1393–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383188>
163. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, Field A, Boutsiadis A, Harte A, et al. Effect of the orlistat on serum endotoxin lipopolysaccharide and adipocytokines in South Asian individuals with impaired glucose tolerance. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2008 Jun 4 [cited 2019 Mar 21];62(7):1124–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564278>
164. Drent ML, Popp-Snijders C, Adèr HJ, Jansen JB, van der Veen EA. Lipase inhibition and hormonal status, body composition and gastrointestinal processing of a liquid high-fat mixed meal in moderately obese subjects. *Obes Res* [Internet]. 1995 Nov [cited 2019 Mar 22];3(6):573–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653534>
165. Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, Quaade F, Czubyko F, von Bergmann K, et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 1995 Apr [cited 2019 Mar 20];19(4):221–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7627244>
166. Erdmann J, Lippl F, Klose G, Schusdziarra V. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment - efficacy and limitations. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2019 Mar 21];19(11):1173–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15153170>
167. Erondy N, Addy C, Lu K, Mallick M, Musser B, Gantz I, et al. NPY5R Antagonism Does Not Augment the Weight Loss Efficacy of Orlistat or Sibutramine*. *Obesity* [Internet]. 2007 Aug [cited 2019 Mar 22];15(8):2027–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712121>
168. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 May 8 [cited 2019 Mar



- 21];160(9):1321–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10809036>
169. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, Harper P, Mancino J, Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Mar 20];27(1):33–40. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693963>
170. Kiortsis DN, Tsouli S, Filippatos TD, Konitsiotis S, Elisaf MS. Effects of sibutramine and orlistat on mood in obese and overweight subjects: A randomised study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2008 Mar [cited 2019 Mar 22];18:207–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570651>
171. Lindholm Å, Bixo M, Björn I, Wölner-Hanssen P, Eliasson M, Larsson A, et al. Effect of sibutramine on weight reduction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* [Internet]. 2008 May [cited 2019 Mar 22];89(5):1221–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603048>
172. Mathus-Vliegen EMH, Van Ierland-Van Leeuwen ML, Terpstra A. Lipase inhibition by orlistat: effects on gall-bladder kinetics and cholecystokinin release in obesity. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2019 Mar 22];19(5):601–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987329>
173. OZCELIK O, Dogan H, Kelestimur H. Effects of a weight-reduction program with orlistat on serum leptin levels in obese women: A 12-week, randomized, placebo-controlled study. *Curr Ther Res* [Internet]. 2004 Apr [cited 2019 Mar 22];65(2):127–37. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936112>
174. Ozcelik O, Dogan H, Celik H, Ayar A, Serhatlioglu S, Kelestimur H. Effects of different weight loss protocols on serum leptin levels in obese females. *Physiol Res* [Internet]. 2005 [cited 2019 Mar 22];54(3):271–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15588160>
175. Carlos Poston WS, Reeves RS, Haddock CK, Stormer S, Balasubramanyam A, Satterwhite O, et al. Weight loss in obese Mexican Americans treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification. *Int J Obes* [Internet]. 2003 Dec 24 [cited 2019 Mar 21];27(12):1486–93. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634679>
176. Sari R, Balci MK, Coban E, Yazicioglu G. Comparison of the effect of orlistat vs orlistat plus metformin on weight loss and insulin resistance in obese women. *Int J Obes* [Internet]. 2004 Aug 22 [cited 2019 Mar 13];28(8):1059–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15211369>



177. Tiikkainen M, Bergholm R, Rissanen A, Aro A, Salminen I, Tamminen M, et al. Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2019 Mar 22];79(1):22–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684393>
178. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* THE COCHRANE COLLABORATION[®] [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 4]. 674 p. Available from: <https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2017/01/cochrane-handbook-for-systematic-reviews-of-interventions.pdf>
179. Bergholm R, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Tamminen M, Teramo K, Rissanen A, et al. Lowering of LDL cholesterol rather than moderate weight loss improves endothelium-dependent vasodilatation in obese women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Mar 21];26(6):1667–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12766091>
180. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Kostapanos M, Gazi IF, Papavasiliou EC, Kiortsis DN, et al. The effects of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on high-density lipoprotein subfractions and pre-beta1-HDL levels in obese patients with metabolic syndrome. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Mar 21];10(6):476–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459096>
181. Hsieh C-J, Wang P-W, Liu R-T, Tung S-C, Chien W-Y, Chen J-F, et al. Orlistat for obesity: benefits beyond weight loss. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2005 Jan [cited 2019 Apr 4];67(1):78–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822704001743>
182. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL. Orlistat Is as Beneficial as Metformin in the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Feb [cited 2019 Mar 21];90(2):729–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536162>
183. Lucas CP, Boldrin MN, Reaven GM. Effect of orlistat added to diet (30% of calories from fat) on plasma lipids, glucose, and insulin in obese patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* [Internet]. *Excerpta Medica*; 2003 Apr 15 [cited 2019 Mar 21];91(8):961–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914903001127>
184. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, Ose L, Moccetti T, Schouten JA, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol*

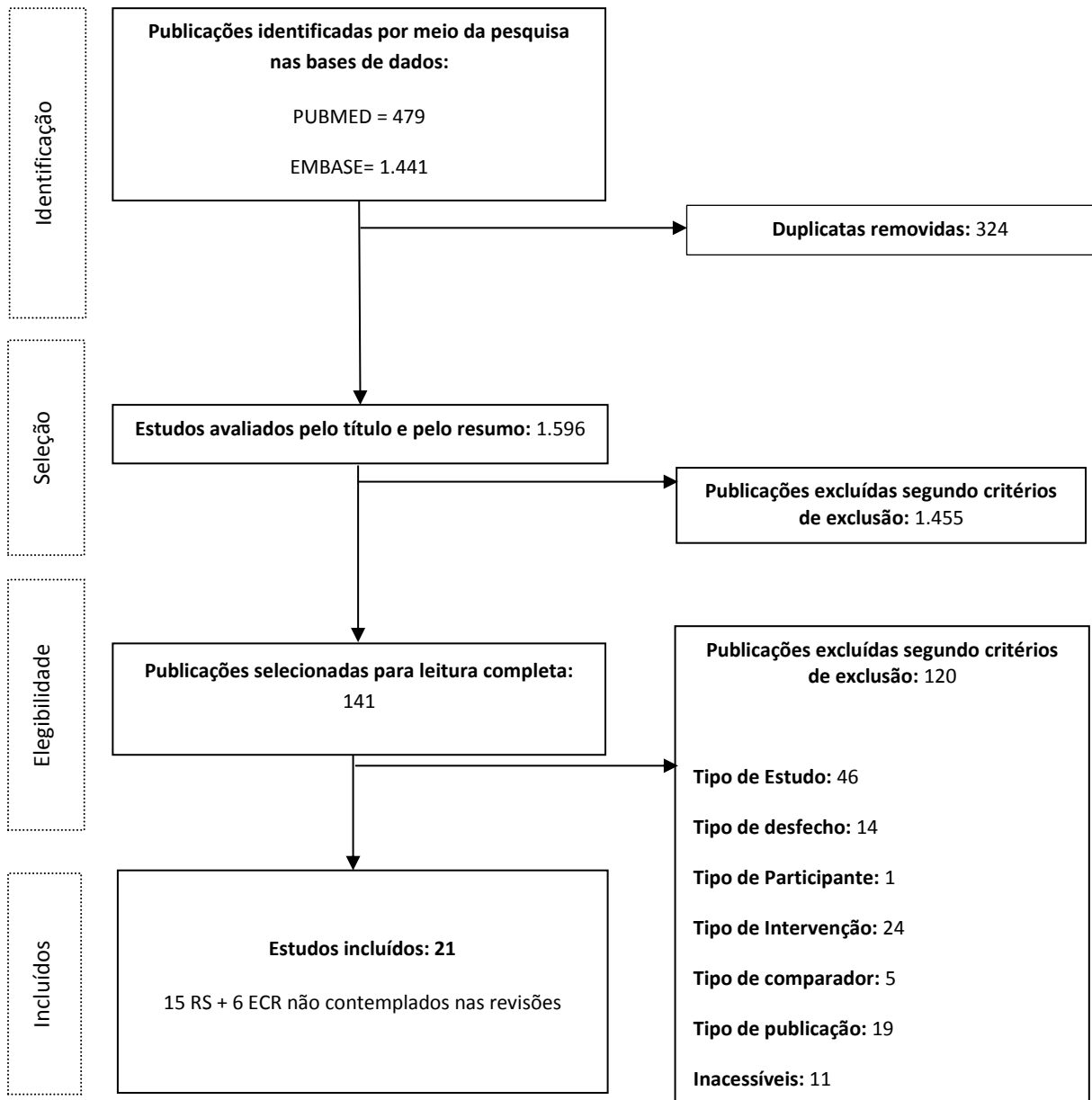


- [Internet]. 1994 [cited 2019 Mar 21];46(5):405–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7957533>
185. ABESO AB para o E da O e da SM. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016 4ª edição [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 4]. Available from: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>
 186. GRADE. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [[Internet]. McMaster University, developed by Evidence Prime, Inc; 2015. Available from: grade.pro.
 187. REBRATS. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014. 71 p.



APÊNDICE I. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Figura I. Fluxograma de seleção dos estudos.





APÊNDICE II. CARACTERÍSTICAS DAS META-ANÁLISES AVALIADAS PARA INCLUSÃO

Tabela I. Características das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas e excluídas no relatório.

Revisão Sistemática	População	Confiabilidade AMSTAR	Inclusão	Justificativa	Estudos primários incluídos	Meta-análise variação de peso	Meta-análise perda 5%	Meta-análise perda 10%	Meta-análise IMC	Meta-análise circunferência abdominal
Siebenhofer et al. 2016	População hipertensa em tratamento para perda de peso	1. Alta	Sim	A meta-análise foi incluída como uma meta-análise de subgrupos para hipertensão.	4	4	0	0	0	0
LeBlanc et al. 2018	População geral que não apresenta doença cujo tratamento envolva diretamente perda de peso	1. Alta	Sim	Revisão mais atual, com critérios de busca mais rígidos e maior grau de confiabilidade.	21	0	9	9	0	0
Gray et al. 2012	Incluiu pacientes obesos e/ou com alto risco cardíaco	2. Moderada	Sim	É o estudo mais recente que apresenta meta-análise de IMC. Utiliza método MTC consolidando análises diretas e indiretas.	52	48	19	17	23	0
Khera et al. 2016	População obesa em geral	2. Moderada	Sim	É o estudo de maior confiabilidade e mais recente que apresenta meta-análise de perda de peso (contínua ou clinicamente significativa) relevante.	17	17	17	17	0	0



Revisão Sistemática	População	Confiabilidade AMSTAR	Inclusão	Justificativa	Estudos primários incluídos	Meta-análise variação de peso	Meta-análise perda 5%	Meta-análise perda 10%	Meta-análise IMC	Meta-análise circunferência abdominal
Sahebkar et al. 2017	Pacientes com dislipidemia em uso de orlistate para emagrecimento	2. Moderada	Sim	É o estudo de maior confiabilidade e mais recente com meta-análise de variação de peso. É uma meta-análise de subgrupos (dislipidemia).	33	33	0	0	0	0
Padwal et al. 2003	Pacientes obesos em geral	2. Moderada	Não	Estudo mais antigo dentre aqueles com qualidade moderada ou alta. Não apresenta desfecho exclusivo.	11	11	0	0	0	0
Horvarth et al. 2008	População hipertensa. Siebenhofer et al. 2016 atualiza este estudo	3. Baixa	Não	Baixo nível de confiabilidade da evidência.	4	4	0	0	0	0
Khera et al. 2018	População obesa em geral	3. Baixa	Não	Baixo nível de confiabilidade da evidência	16	0	0	0	0	10
Neovius et al. 2008	População obesa em geral	3. Baixa	Não	Baixo nível de confiabilidade da evidência.	7	6	0	0	0	0
Osei-Assibey et al. 2011	Pacientes obesos em geral - separados por raça	3. Baixa	Não	Baixo nível de confiabilidade da evidência.	12	12	0	0	0	0



Revisão Sistemática	População	Confiabilidade AMSTAR	Inclusão	Justificativa	Estudos primários incluídos	Meta-análise variação de peso	Meta-análise perda 5%	Meta-análise perda 10%	Meta-análise IMC	Meta-análise circunferência abdominal
Aldekhail et al. 2015	Pacientes obesos e com DM 2	4. Muito Baixa	Não	Baixo nível de confiabilidade da evidência.	12	12	0	0	0	0
Hutton & Ferguson et al. 2004	População obesa em geral	4. Muito Baixa	Não	Baixo nível de confiabilidade da evidência.	28	15	0	0	0	0
O'Meara et al. 2001	População obesa em geral	4. Muito Baixa	Não	Baixo nível de confiabilidade da evidência.	11	6	4	5	0	0
O'Meara et al. 2004	Atualização de O'Meara et al. 2001 focando em pacientes com comorbidades	4. Muito Baixa	Não	Baixo nível de confiabilidade da evidência.	23	9	0	0	0	0
Zhou et al. 2012	Pacientes com alto risco cardiovascular	4. Muito Baixa	Não	Baixo nível de confiabilidade da evidência.	6	6	0	0	0	0

Legenda: IMC = índice de massa corpórea; MTC = *Mixed Treatment Comparison*.



APÊNDICE III. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Tabela II. Características dos estudos incluídos.

Autor (Ano)	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Intervenção (de interesse)	Controle (de interesse)	Aconselhamento
Ensaio Clínico Randomizado						
Arzola-Paniagua et al. (2016)	Duplo-cego, paralelo, randomizado monocêntrico	Avaliar a eficácia de uma combinação de orlistate e resveratrol em cápsulas no emagrecimento de pacientes obesos. Apenas dados de intervenção única com o orlistate foram avaliados.	O estudo recrutou paciente homens e mulheres mexicanas, entre 20 e 60 anos com IMC maior que 30 e menor ou igual a 39,9, sem comorbidades	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Dieta déficit de 500 kcal dia e 25-35% gordura.
Derosa et al. (2012)	Duplo-cego, paralelo, randomizado multicêntrico	Avaliar a eficácia de orlistate no emagrecimento e controle da doença de base em pacientes diabéticos descontrolados não complicados.	Homens e mulheres caucasianos com diabetes mellitus tipo 2 descontrolado (HB1Ac > 8,0%), idade igual ou superior a 18 anos, IMC igual ou superior a 30kg/m ²	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Dieta déficit de 600 kcal dia e 30% gordura. Incentivo a exercícios físicos.
Golay et al. (2005)	Duplo-cego, paralelo, randomizado multicêntrico	Avaliar a eficácia de orlistate no emagrecimento e controle da doença de base em pacientes com transtorno de compulsão alimentar.	Homens e mulheres com idade de 18 a 65 anos, IMC maior ou igual a 30kg/m ²	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Dieta déficit de 600 kcal dia e 30% gordura.
Jain et al. (2011)	Simple-cego, paralelo, randomizado monocêntrico	Avaliar a eficácia de orlistate no emagrecimento de pacientes obesos.	Homens e mulheres com IMC maior ou igual a 30 Kg/m ² , com idade entre 18 e 60 anos	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Aconselhamento acerca de valor nutricional dos alimentos.



Autor (Ano)	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Intervenção (de interesse)	Controle (de interesse)	Aconselhamento
Moini et al., (2014)	Duplo-cego, paralelo, randomizado monocêntrico	Avaliar a eficácia de orlistate no emagrecimento e controle da doença de base em pacientes portadoras síndrome do ovário policístico.	Estar em idade reprodutiva (considerada de 19 a 38 anos neste estudo) e apresentarem IMC maior ou igual a 25Kg/m ²	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	As pacientes tiveram prescrição de dieta hipocalórica individualizada, com 30% das calorias advindas de gordura e ingestão diária de 1200 a 1800 Kcal, além de estímulo para a prática de exercícios físicos.
Trujillo et al. (2010)	Duplo-cego, paralelo, randomizado monocêntrico	Avaliar a eficácia e a segurança de orlistate no emagrecimento de pacientes obesos.	Incluídos pacientes com IMC maior ou igual a 25 e menor ou igual a 34,9 kg/m ² , com idade de 18 a 60 anos	Orlistate 60 mg TID	Placebo TID	As pacientes tiveram prescrição de dieta hipocalórica individualizada, com 30% das calorias advindas de gordura e estímulo à prática de atividade física.
Revisões Sistemáticas						
Le Blanc et al. (2018)		Conduzir revisão sistemática sobre benefícios e danos de intervenções farmacológica e comportamental para perda ou manutenção de perda de peso em adultos e fornecer informação à força-tarefa de serviços de prevenção dos EUA.	Indivíduos adultos (≥ 18 anos) candidatos a intervenções para perda ou manutenção de perda peso, selecionados conforme IMC (≥ 25 kg/m ²) ou outra medida antropométrica, como circunferência abdominal.	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Para estudos de intervenções comportamentais, os controles não deveriam receber intervenções comportamentais, ter intervenção mínima (cuidados usuais ou panfletos informativos) ou serem controles de atenção (formato e intensidade semelhantes, mas com conteúdo diferente)
Khera et al. (2016)		Avaliar a eficácia e segurança de orlistate, lorcaserina, naltrexona-bupropiona, fentermina-topiramato e liraglutida no emagrecimento de pacientes obesos ou com sobrepeso.	População obesa ou com sobrepeso (IMC maior ou igual a 27 kg/m ²).	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Foram excluídos os estudos com qualquer tipo de aconselhamento nas análises de sensibilidade, mas a direção dos desfechos não foi alterada.



Autor (Ano)	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Intervenção (de interesse)	Controle (de interesse)	Aconselhamento
		Apenas a intervenção única com orlistate foi avaliada.				
Gray et al. (2012)		Avaliar a eficácia de orlistate, sibutramina ou rimonabanto no emagrecimento de pacientes obesos, com sobrepeso e/ou com alto risco cardíaco. Apenas dados acerca do orlistate foram avaliados.	Pacientes com sobrepeso e obesos e/ou com risco cardíaco grave, que não tenham comorbidades relacionadas a doenças mentais	Orlistate 120 mg TID	Placebo	Foram incluídos estudos com quaisquer tipos de aconselhamento, os quais foram divididos entre padrão e intensivo nas análises de sensibilidade
Sahebkar et al. (2017)		Avaliar o efeito do orlistate no peso corporal e nas concentrações de lipídios séricos.	Pacientes com sobrepeso ou obesos ou com alto risco cardiovascular	Orlistate 120 mg TID ou Orlistate 60 mg TID ou Orlistate 30 mg TID ou Orlistate 30 mg MID	Placebo ou Ezetimiba ou Sibutramina ou Fenofibrato	-
Siebenhofer et al. (2016)		Avaliar efeitos de longo prazo (mínimo de 24 semanas de seguimento) em morbidade, mortalidade e segurança no processo de redução de peso auxiliada por intervenções farmacológicas, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica.	Pacientes hipertensos em programas de emagrecimento que utilizem intervenções farmacológicas	Orlistate 120 mg TID	Placebo	Foram incluídos estudos com quaisquer tipos de aconselhamento

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; HB1Ac: Hemoglobina Glicada; IMC: índice de massa corpórea; RS: revisão sistemática; TID: três vezes ao dia.



APÊNDICE IV. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ECR INCLUÍDOS

Tabela III. Características dos participantes dos ECR incluídos.

Autor (ano)	Intervenção	Controle	N intervenção	N controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	N (%) sexo feminino (intervenção/ controle)	Tempo de seguimento
Arzola-Paniagua et al. (2016)	Orlistate 120 mg TID, resveratrol 100 mg TID*, orlistate 120 mg + resveratrol 100 mg TID*	Placebo	21 (40 ITT) 15 (40 ITT) 24 (41 ITT)	24 (40 ITT)	39,8 (8,91) 33,8 (11,9) 41,0 (10,0)	38,9 (9,59)	76,2 (orlistate)/ 87,5 (placebo)	24 semanas
Derosa et al. (2012)	Orlistate 120 mg TID	Placebo	113	121	53 (6)	52 (5)	49,5/49,6	12 meses
Golay et al. (2005)	Orlistate 120 mg TID	Placebo	44 (ITT)	45 (ITT)	41,2 (6,2)	40,6 (6,1)	91/91	24 semanas
Jain et al. (2011)	Orlistate 120 mg TID	Placebo	40	40	-	-	-	24 semanas
Moini et al. (2014)	Orlistate 120 mg TID	Placebo	43	43	26,80 (5,16)	27,42 (3,31)	100/100	3 meses
Trujillo et al. (2010)	Orlistate 60 mg TID	Placebo	105 (119 ITT)	95 (121 ITT)	33 (12) Feminino 32 (10) Masculino	31 (12) Feminino 29 (10) Masculino	71,4/80,2	3 meses

*Essas comparações não foram consideradas no presente relatório

Legenda: ITT: *intention-to treat analysis* – análise por intenção de tratar; TID: três vezes ao dia.



APÊNDICE V. DESFECHOS DE EFICÁCIA DO ORLISTATE

Tabela IV. Desfechos primários de eficácia.

Autor (ano)	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²) ± DP ou EP	Valor de p	Desfecho do Peso ± DP ou EP dicotômica	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal ± DP ou EP	Valor de p
Arzola-Paniagua et al. (2016)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Análise ITT (24 semanas): Δ = -1,9±1,6 kg/m ² (orlistate)	0,001	Análise ITT (24 semanas): Δ = -4,9±4,0 kg (orlistate) Δ = -2,5±3,7 (placebo)	0,001	Análise ITT (24 semanas): Δ = -3,1±3,6cm (orlistate) Δ = -2,1±3,1 cm (placebo)	0,001
				Δ = -0,9±1,4 kg/m ² (placebo)		Análise por-protocolo (24 semanas): Δ = -6,0±1,7 kg (orlistate) Δ = -3,5±1,5 kg (placebo)			
Derosa et al. (2012)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	29,8 ± 1,2 kg/m ² (orlistate)	< 0,05	85,1 ± 5,9kg (orlistate)	< 0,05	95,0 ± 3,0 cm (orlistate)	< 0,05
				31,6 ± 1,8 kg/m ² (placebo)		89,1 ± 7,8 kg (placebo)		99,0 ± 4,0 cm (placebo)	
Golay et al. (2005)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	NR	NR	MMQ Δ = -7,4% orlistate Δ = -2,3% placebo	0,005 (para a diferença das MMQ)	MMQ 96,5±1,8cm (orlistate) 101,0±1,5 cm (placebo)	0,005 (para a diferença das MMQ)



Autor (ano)	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²) ± DP ou EP	Valor de p	Desfecho do Peso ± DP ou EP dicotômica	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal ± DP ou EP	Valor de p
Jain et al. (2011)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	32,1 ± 3,2 kg/m ² (orlistate)	< 0,05	89,0 ± 7,4 kg (orlistate)	< 0,05	91,2 ± 6,6 cm (orlistate)	< 0,05
				33,6 ± 4,1 kg/m ² (placebo)		92,0 ± 6,4 kg (placebo)		94,3 ± 8,7 cm (placebo)	
Moini et al., (2014)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	27,2 ± 1,9 kg/m ² (orlistate)	< 0,05	76,2 ± 4,3 kg (orlistate)	< 0,01	NR	NR
				28,6 ± 1,9 kg/m ² (placebo)		79,1 ± 4,5 kg (placebo)			
Trujillo et al. (2010)	ECR	Orlistate 60 mg TID	Placebo TID	média ±EP	< 0,05	média ±EP	< 0,05	NR	NR
				Δ = -2,5 ± 0,1kg/m ² (orlistate) Δ = -1,3 ± 0,1kg/m ² (placebo)		Δ = -6,9 ± 0,3 kg (orlistate) Δ = -3,5 ± 0,3 kg (placebo) Redução de 10% ou mais do peso inicial: Orlistate: 34,3% (36/105) Placebo: 8,4% (8/95)			
							< 0,05		



Autor (ano)	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²) ± DP ou EP	Valor de p	Desfecho do Peso ± DP ou EP dicotômica	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal ± DP ou EP	Valor de p
Le Blanc et al. (2018)	Revisão sistemática	Orlistate 120 mg TID	Placebo	NR	NR	NR	NR	NR	NR
						-2,6 (IC 95%: -2,9 a -2,3) kg	< 0,05		
Khera et al. 2016	Revisão sistemática	Orlistate 120 mg TID	Placebo	NR	NR	5% peso: OR = 2,7 (IC 95%: 2,4 a 3,1) 10% peso: OR = 2,4 (IC 95%: 2,1 a 2,8)	< 0,05 < 0,05	NR	NR
				Tempo de seguimento: 12 meses		Tempo de seguimento 12 meses			
Gray et al. (2012)	Revisão sistemática	Orlistate 120 mg TID	Placebo	Meta-análise direta: -0,98 (-1,35 a -0,61) –	< 0,05	Meta-análise direta: -2,5 (-2,98 a -2,12) Método MTC: -4,12 (-5,07 a -3,15)	< 0,05 < 0,05	-	-
				Método MTC: -1,43 (-2,67 a -0,18)	< 0,05	Perda de 5% de peso (RR) Meta-análise direta: 2,81 (2,42 a 3,27) Método MTC:	< 0,05		



Autor (ano)	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho do Índice de Massa Corporal (Kg/m ²) ± DP ou EP	Valor de p	Desfecho do Peso ± DP ou EP dicotômica	Valor de p	Desfecho da Circunferência abdominal ± DP ou EP	Valor de p
						2,89 (2,22 a 3,72)	< 0,05		
						Perda de 10% de peso (RR)			
						Meta-análise direta: 2,30 (1,92 a 2,74)	< 0,05		
						Método MTC: 2,43 (1,72 a 3,39)	< 0,05		
Sahebkar et al. (2017)	Revisão sistemática	Orlistate 120 mg TID ou Orlistate 60 mg TID ou Orlistate 30 mg TID ou Orlistate 30 mg MID	Placebo ou Ezetimiba ou Sibutramina ou Fenofibrato	NR	NR	-2.12kg (IC 95% -2.51 a -1.74) vs placebo	< 0.001	NR	NR
Siebenhofer et al. (2016)	Revisão sistemática	Orlistate 120 mg TID	Placebo	NR	NR	-3,7kg (IC 95% -4,6 a -2,8)	< 0,0001	NR	NR

Legenda: DP, desvio-padrão; ECR, ensaio clínico randomizado; EP, Erro-padrão; IMC, índice de massa corpórea; ITT, *intention-to-treat analysis* – análise por intenção de tratar MMQ, média dos mínimos quadrados; NR, não reportado; OR, *odds ratio*; RS, revisão sistemática; TID, três vezes por dia; Δ, Variação.



APÊNDICE VI. DESFECHOS DE SEGURANÇA DO ORLISTATE

Tabela V. Desfechos de segurança do orlistate.

Autor (ano)	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Resultados de segurança
Arzola-Paniagua et al. (2016)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Eventos adversos: 1 no grupo orlistate (esteatorreia), 3 no grupo placebo (2 diarreia, 1 constipação intestinal).
Derosa et al. (2012)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Perda de seguimento por evento adverso: 13 no grupo orlistate (3 flatulência, 2 constipação, 2 dor abdominal, 3 fezes oleosas, 1 evacuação frequente, 1 urgência fecal, 1 mal estar), 5 no grupo placebo (1 flatulência, 1 insônia, 1 fezes oleosas, 1 evacuação frequente, mal estar).
Golay et al. (2005)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Perda de seguimento por evento adverso: 4 no grupo controle. Eventos adversos observados em ambos os grupos: náusea, vômito, dispepsia.
Jain et al. (2011)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	Eventos adversos que acometeram de forma significativa ($p < 0,05$) o grupo orlistate*: fezes moles (28,5%), fezes oleosas/manchas oleosas (25,65%), dor abdominal (31,35%) e urgência fecal (34,2%).



Autor (ano)	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Resultados de segurança
Moini et al., (2014)	ECR	Orlistate 120 mg TID	Placebo TID	<p>Eventos adversos no grupo orlistate: necessidade urgente de ir ao banheiro (54%), manchas oleosas em roupas íntimas (30%), fezes oleosas ou gordurosas (22%) e dores de cabeça (3%).</p> <p>Eventos adversos no grupo placebo: total de 13 pacientes (2 cefaleia, 4 tontura, 7 com diarreia ou constipação).</p>
Trujillo et al. (2010)	ECR	Orlistate 60 mg TID	Placebo TID	<p>Número de eventos adversos no grupo orlistate (total de 82): 22 esteatorreia, 21 diarreia, 11 corrimento gorduroso retal, 8 meteorismo, 3 constipação, 2 vômito, 2 aumento da necessidade de defecar, 2 incontinência fecal, 1 flatulência, 1 fadiga, 1 dor hipocólica, 1 cólica, 1 cefaleia, 1 borborismo, 1 pujo, 1 flatulência com incontinência fecal, 1 irregularidade do ciclo menstrual, 1 náusea, 1 dismenorrea, 0 dispepsia, 0 tenesmo, 0 pirose, 0 hipertrigliceridemia, 0 dor epigástrica.</p> <p>Número de eventos adversos no grupo placebo (total de 28): 0 esteatorreia, 8 diarreia, 0 corrimento gorduroso retal, 3 meteorismo, 2 constipação, 1 vômito, 0 aumento da necessidade de defecar, 0 incontinência fecal, 0 flatulência, 0 fadiga, 0 dor hipocólica, 1 cólica, 1 cefaleia, 1 borborismo, 0 tenesmo, 0 flatulência com incontinência fecal, 0 irregularidade do ciclo menstrual, 0 náusea, 0 dismenorrea, 7 dispepsia, 1 tenesmo, 1 pirose, 1 hipertrigliceridemia, 1 dor epigástrica.</p>



Autor (ano)	Desenho do Estudo	Intervenção	Controle	Resultados de segurança
Khera et al. 2016	Revisão sistemática	Orlistate 120 mg TID	Placebo	Abandono por evento adverso: OR 1,84 (IC 95%: 1,55 a 2,18)
Le Blanc (2018)	Revisão sistemática	Orlistate	Placebo	Menção textual (sem informações de sumarização quantitativa).
Siebenhofer et al. (2016)	Revisão sistemática	Orlistate 120 mg TID	Placebo	Menção textual (sem informações de sumarização quantitativa).

Legenda: ECR – ensaio clínico randomizado; IC – Intervalo de Confiança; OR - *odds ratio*, TID – três vezes ao dia; *não especificado se tais proporções se referem ao grupo orlistate ou ao total de indivíduos do estudo.



APÊNDICE VII. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ECR INCLUÍDOS

Figura II. Gráfico do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os ensaios clínicos randomizados incluídos individualmente.

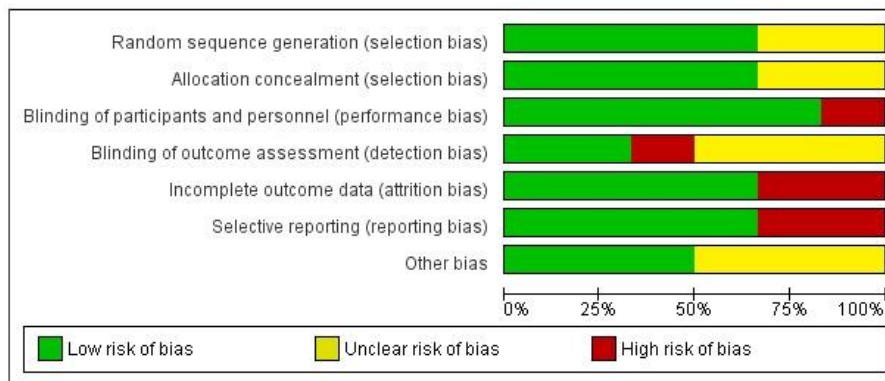


Figura III. Sumário do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item do risco de viés para cada ensaio clínico randomizado incluído individualmente.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Arzola-Paniagua 2016	+	+	+	?	-	-	?
Derosa 2012	+	+	+	+	+	+	?
Golay 2005	+	+	+	+	+	-	?
Jain 2011	?	?	-	-	-	+	+
Moini 2014	+	?	+	?	+	+	+
Trujillo 2010	?	+	+	?	+	+	+



APÊNDICE VIII. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E DA CONFIABILIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

QUADRO I: Qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta de AMSTAR2.

Critérios críticos do AMSTAR2																
Estudo	Item 1	Item 2*	Item 3	Item 4*	Item 5	Item 6	Item 7*	Item 8	Item 9*	Item 10	Item 11*	Item 12	Item 13*	Item 14	Item 15*	Item 16
Le Blanc et al., 2018	ok	ok	Falha	ok	ok	ok	ok	ok	ok	Falha	ok	ok	ok	ok	ok	ok
Sahebkar et al., 2017	ok	ok	Falha	Parcial	ok	ok	ok	ok	ok	Falha	ok	ok	ok	Falha	ok	ok
Khera et al., 2016	ok	ok	Falha	ok	ok	ok	Falha	ok	ok	Falha	ok	ok	ok	ok	ok	ok
Siebenhofer et al., 2016	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok
Gray et al., 2012	ok	ok	Falha	ok	Falha	Falha	ok	ok	ok	Falha	ok	ok	ok	Falha	ok	ok

* Itens críticos da ferramenta do Amstar2.



APÊNDICE IX. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE GLOBAL DA EVIDÊNCIA SEGUNDO METODOLOGIA GRADE.

Tabela VI. Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (*Summary of Findings* (SoF) do software Grade PRO(186)).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Desfechos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Variação Peso (atualização de Khera et al. 2016) (seguimento: 12 meses; avaliado com: diferença média ponderada)

18	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	3627	3189	-	MD 2.68 menor (3.01 menor para 2.35 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
----	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------	------	---	---	------------------	---------

Perda 5% do peso inicial (seguimento: 12 meses; avaliado com: Risco Relativo)

16	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	3139/5315 (59.1%)	1694/4862 (34.8%)	RR 1.69 (1.60 para 1.78)	240 mais por 1.000 (de 209 mais para 272 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-------------------	-------------------	-----------------------------	---	---------------	---------

Perda de 10% do peso inicial (avaliado com: : Risco Relativo)



Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Desfechos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
14	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	1520/4859 (31.3%)	684/4417 (15.5%)	RR 1.98 (1.78 para 2.18)	152 mais por 1.000 (de 121 mais para 183 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

CI: intervalo de confiança; MD: diferença de média; RR: Risco relativo a. Grandes taxas de abandono. b. alta heterogeneidade estatística.