DIRETRIZ BRASILEIRA DE TRATAMENTO DA OBESIDADE

SBEMO 2026

Sociedade Brasileira de®
Medicina da Obesidade

Diretriz elaborada em posicionamento conjunto com a Ordem Médica Brasileira
e as sociedades médicas signatárias:

Academia Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
Academia Brasileira de Nutrologia • Academia Brasileira de Clínica Médica
Sociedade Brasileira de Medicina Preventiva • Academia Brasileira de Cardiologia
Academia Brasileira de Medicina de Família • Academia Brasileira de Nefrologia
Sociedade Brasileira de Gastroenterologia • Academia Brasileira de Geriatria
Sociedade Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia • Academia Brasileira de Oncologia
Associação Brasileira de Pediatria • Sociedade Brasileira de Psiquiatria
Colégio Brasileiro de Medicina do Exercício e do Esporte
Academia Brasileira de Endoscopia Digestiva • Academia Brasileira de Cirurgia Digestiva
Academia Brasileira de Pneumologia • Colégio Brasileiro de Ortopedia e Traumatologia
Academia Brasileira de Radiologia e Diagnóstico por Imagem
Colégio Brasileiro de Oftalmologia • Academia Brasileira de Anestesiologia

2026 – Florianópolis – 1ª Edição
Versão 4.1 – 2 de novembro de 2026
Diretriz Brasileira de Tratamento da Obesidade – SBEMO 2026
© 2026 Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade (SBEMO). Todos os direitos reservados.

DIRETORIA DA SBEMO 2026 – 2030
Presidente: Lucio Alto
Vice-Presidente: Vinícius Siqueira

AUTORES / REVISORES DA DIRETRIZ
Lucio Alto (Coordenação), Vinícius Siqueira, Nemer Finotelo, Jeanne Debortoli, Camila Vilela, Diogo Viana, Leonardo Jacobsen, Vanessa Westphal, Lucas Caseri, Andressa Hirako, Felipe Balem, Antonio da Mata, Fernando Teixeira, Roberta Ramos, Ronald Canejo, Ronaldo Campelo, Samira Daige, Antonio Alves, Fernanda Zaiats, Fernando Lissa, Adriane Pitta, Flávia Godinho, Fabiana Rabaioli, Hermes Marcondes, Inês Gullich, Harley Pandolfi, Luiz Henrique Mestieri, Maikelli Simes, Rafael Ferreira, Matheus Venga, Ricardo Garcia, Mercedes Sousa, Marco Fortes, Sergio Barrichello, Patrick Ferreira, Nelly Kim, Ana Carolina Hoff, Carlos Lopes, Júlia Helena de Oliveira, Renata Bussuan, Cesar Gabriel Beguiristain (PABOM – Uruguai), Leonardo Sande (PABOM – Uruguai), Osmel Mayol (PABOM – Cuba), Romina Espinola (PABOM – Paraguai), Lisset Vicente (PABOM – Peru), Sayonara Carrijo (PABOM – Argentina), Dina Peralta (PABOM – EUA), Rocio Salas Whalen (PABOM – EUA)

ELABORAÇÃO E RESPONSABILIDADE INSTITUCIONAL
Diretriz elaborada pela Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade (SBEMO), em posicionamento conjunto com a Ordem Médica Brasileira e as sociedades médicas signatárias:
Academia Brasileira de Endocrinologia e Metabologia • Academia Brasileira de Nutrologia • Academia Brasileira de Clínica Médica • Sociedade Brasileira de Medicina Preventiva • Academia Brasileira de Cardiologia • Academia Brasileira de Medicina de Família • Academia Brasileira de Nefrologia • Sociedade Brasileira de Gastroenterologia • Academia Brasileira de Geriatria • Sociedade Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia • Academia Brasileira de Oncologia • Associação Brasileira de Pediatria • Sociedade Brasileira de Psiquiatria • Colégio Brasileiro de Medicina do Exercício e do Esporte • Academia Brasileira de Endoscopia Digestiva • Academia Brasileira de Cirurgia Digestiva • Academia Brasileira de Pneumologia • Colégio Brasileiro de Ortopedia e Traumatologia • Academia Brasileira de Radiologia e Diagnóstico por Imagem • Colégio Brasileiro de Oftalmologia • Academia Brasileira de Anestesiologia

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Diretriz brasileira de tratamento da obesidade [livro eletrônico] : SBEMO 2026. -- 1. ed. -- Florianópolis, SC : Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade, 2026. PDF
Vários autores. Bibliografia. ISBN 978-65-978456-0-6
DOI: https://doi.org/10.70271/261027.1409
1. Obesidade 2. Obesidade -- Cuidado e tratamento 3. Síndrome metabólica 4. Tratamento.
CDD-616.398

Índices para catálogo sistemático:
1. Obesidade : Tratamento : Medicina 616.398

PRODUÇÃO E DIAGRAMAÇÃO
Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade (SBEMO)

COMO CITAR
Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade (SBEMO). Diretriz Brasileira de Tratamento da Obesidade – SBEMO 2026. 1. ed. Florianópolis: SBEMO; 2026. ISBN 978-65-978456-0-6.
DOI: https://doi.org/10.70271/261027.1409.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DA OBESIDADE
Rua General Liberato Bittencourt, nº 1885 – Sala 902
Centro Executivo Imperatriz
CEP 88070-800 – Florianópolis – SC – Brasil
CNPJ: 33.850.142/0001-05
Tel. e WhatsApp: (48) 99135-7951
E-mail: medicinadaobesidade@gmail.com
Site: www.sbemo.com

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS . . . . . **x**

SÍNTESE DAS RECOMENDAÇÕES . . . . . **xiii**

1 INTRODUÇÃO **1**

1.1 Obesidade como doença crônica e desafio global de saúde 1

1.2 Aumento da expectativa de vida, envelhecimento populacional e obesidade 2

1.3 Carga de doença e impacto econômico 3

1.4 Heterogeneidade da obesidade e necessidade de avaliação individualizada 3

1.5 Evolução terapêutica e ampliação dos objetivos do tratamento 4

1.6 Qualidade da perda de peso e saúde após o tratamento 5

1.7 Recorrência da obesidade e manutenção dos resultados 5

1.8 Da manutenção do peso à manutenção da saúde 6

1.9 Justificativa para uma diretriz abrangente de tratamento da obesidade 6

2 OBJETIVOS, ESCOPO E PRINCÍPIOS DA DIRETRIZ **9**

2.1 Objetivo geral 9

2.2 População, contexto clínico e público-alvo 9

2.3 Escopo terapêutico 10

2.4 Princípio da integração terapêutica 10

2.5 Princípio da individualização dos objetivos 11

2.6 Princípio da preservação de estrutura e função 11

2.7 Princípio da avaliação multidimensional dos resultados 11

2.8 Princípio da manutenção como fase terapêutica 12

2.9 Princípio da manutenção da saúde conquistada 12

2.10 Princípio da prevenção de complicações e do acompanhamento de saúde 12

2.11 Princípio da proporcionalidade e da interpretação das evidências 12

2.12 Princípio da prudência científica 13

2.13 Princípio da independência científica e da cooperação 13

2.14 Princípio do cuidado centrado na pessoa e do combate ao estigma 14

2.15 Princípio da equidade e do acesso 14

2.16 Perspectiva longitudinal do tratamento 14

3 METODOLOGIA E PRINCÍPIOS DE INTERPRETAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS **15**

3.1 Princípio metodológico geral 15

3.2 Responsabilidade institucional, autoria e participação 15

3.3 Medicina baseada em evidências e sistemas de classificação 16

3.4 Pergunta clínica e adequação do desenho de estudo 16

3.5 Formulação das perguntas e seleção dos desfechos 17

3.6 Busca e seleção das evidências 17

3.7 Avaliação crítica da evidência 18

3.8 Apresentação quantitativa dos resultados 18

3.9 Evidência, interpretação e orientação clínica 19

3.10 Da evidência à recomendação: benefícios, riscos, valores, custos e acesso 19

3.11 Perfil Integrado de Evidência SBEMO 20

3.12 Formulação e revisão das recomendações e papel do julgamento clínico 21

3.13 Incerteza, ausência de evidência e divergência científica . . . 22
3.14 Uso off-label e condição regulatória . . . 22
3.15 Diretrizes, consensos e documentos de referência . . . 23
3.16 Independência científica, cooperação e equilíbrio terapêutico . . . 23
3.17 Revisão, transparência, rastreabilidade e atualização . . . 24
3.18 Síntese do princípio metodológico . . . 24

4 DIAGNÓSTICO, AVALIAÇÃO CLÍNICA E ESTADIAMENTO DA OBESIDADE . . . 25

4.1 Definição e conceito de doença . . . 25
4.2 Modelos diagnósticos contemporâneos: crescente convergência . . . 26
4.3 Índice de massa corporal . . . 27
4.4 Distribuição da adiposidade . . . 27
4.5 Composição corporal e função muscular . . . 28
4.6 Anamnese . . . 29
4.7 Avaliação do comportamento alimentar e fenótipos . . . 31
4.8 Exame físico . . . 34
4.9 Avaliação laboratorial . . . 35
4.10 Exames de imagem e métodos complementares . . . 38
4.11 Rastreamento das principais complicações . . . 41
4.12 Causas secundárias, doenças endócrinas e obesidade genética . . . 43
4.13 Estadiamento e perfil clínico integrado . . . 45
4.14 Reavaliação ao longo do tratamento . . . 47
4.15 Do diagnóstico ao tratamento . . . 47
4.16 Recomendações do capítulo 4 . . . 47

5 OBJETIVOS TERAPÊUTICOS E TRATAMENTO ORIENTADO PELO PERFIL CLÍNICO . . . 55

5.1 Do diagnóstico ao objetivo terapêutico . . . 55
5.2 O que significa sucesso no tratamento da obesidade . . . 55
5.3 Metas terapêuticas orientadas por desfechos . . . 56
5.4 Magnitude da redução ponderal e benefício clínico . . . 56
5.5 Tratamento orientado pelo risco e pelas complicações . . . 57
5.6 Tratar a obesidade e tratar outras condições: conceitos relacionados, mas distintos . . . 59
5.7 Benefícios além da redução ponderal . . . 59
5.8 Intensidade do tratamento orientada pela gravidade e pelo risco . . . 60
5.9 Tratamento multimodal e complementaridade das intervenções . . . 60
5.10 Preservação da composição corporal e da saúde óssea como objetivo terapêutico . . . 60
5.11 Sustentabilidade, acesso e diversidade terapêutica . . . 61
5.12 Horizonte de longo prazo: envelhecimento, anos de vida saudável e saúde conquistada . . . 62
5.13 Decisão compartilhada . . . 63
5.14 Avaliação da resposta: manter, intensificar, combinar, substituir ou interromper . . . 63
5.15 Síntese: do objetivo terapêutico à escolha da modalidade . . . 64
5.16 Recomendações do capítulo 5 . . . 64

6 TRATAMENTO NUTRICIONAL . . . 70

6.1 A terapia nutricional como alicerce do tratamento . . . 70
6.2 Princípios gerais da terapia nutricional . . . 70
6.3 Déficit energético e magnitude da restrição . . . 71
6.4 Padrões alimentares . . . 71
6.5 Qualidade alimentar, alimentos ultraprocessados e bebidas açucaradas . . . 72
6.6 Dietas de baixo e de muito baixo valor energético e substituição de refeições . . . 74

6.7 Jejum intermitente e alimentação com restrição de horário . . . 75
6.8 Proteína e preservação da massa magra . . . 75
6.9 Terapia nutricional durante a farmacoterapia de alta eficácia . . . 76
6.10 Terapia nutricional na cirurgia metabólica e bariátrica . . . 77
6.11 Terapia nutricional em condições específicas . . . 77
6.12 Terapia nutricional na manutenção do peso perdido . . . 77
6.13 Suplementos, fitoterápicos e produtos para emagrecimento . . . 78
6.14 Contexto brasileiro: acesso, insegurança alimentar e cultura alimentar . . . 78
6.15 Recomendações do capítulo 6 . . . 78

7 ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO . . . 84

7.1 Atividade física e exercício no alicerce do tratamento . . . 84
7.2 Conceitos fundamentais . . . 84
7.3 Aptidão cardiorrespiratória: marcador prognóstico de morbimortalidade e envelhecimento saudável . . . 85
7.4 Força, potência e massa muscular: o músculo como determinante de saúde ao longo da vida . . . 86
7.5 Efeitos do exercício sobre o peso, a composição corporal e a gordura visceral . . . 86
7.6 Treinamento resistido: evidência e prescrição . . . 87
7.7 Exercício aeróbico e treinamento intervalado: evidência e prescrição . . . 88
7.8 Comportamento sedentário e atividade física do cotidiano . . . 89
7.9 Exercício na manutenção do peso perdido . . . 90
7.10 Exercício durante a farmacoterapia de alta eficácia e após a cirurgia . . . 90
7.11 Exercício, saúde óssea e envelhecimento . . . 91
7.12 Exercício nas complicações e condições associadas . . . 91
7.13 Avaliação pré-participação, segurança e populações com limitações . . . 91
7.14 Contexto brasileiro e acesso . . . 92
7.15 Recomendações do capítulo 7 . . . 92

8 INTERVENÇÃO COMPORTAMENTAL NO TRATAMENTO DA OBESIDADE . . . 98

8.1 Fundamentos e papel no alicerce do tratamento . . . 98
8.2 Comportamento, biologia e ambiente . . . 99
8.3 Da avaliação do comportamento alimentar à intervenção individualizada . . . 99
8.4 Programas intensivos e multicomponentes: evidência e intensidade . . . 100
8.5 Técnicas de mudança de comportamento . . . 101
8.6 Metas e planejamento . . . 101
8.7 Automonitoramento e feedback . . . 102
8.8 Resolução de problemas, controle de estímulos e situações de maior risco . . . 102
8.9 Estratégias cognitivo-comportamentais . . . 103
8.10 Entrevista motivacional . . . 103
8.11 Aceitação, atenção plena e regulação emocional . . . 103
8.12 Autoeficácia, suporte social e participação familiar . . . 104
8.13 Formatos individual, em grupo e remoto . . . 104
8.14 Adesão e persistência . . . 105
8.15 Lapsos, recorrência e pensamento ``tudo ou nada'' . . . 105
8.16 Intervenção comportamental na manutenção . . . 105
8.17 Intervenção comportamental durante a farmacoterapia . . . 105
8.18 Intervenção comportamental após cirurgia metabólica e bariátrica . . . 106
8.19 Tecnologias digitais, dispositivos vestíveis e inteligência artificial . . . 106
8.20 Estigma e comunicação no tratamento comportamental . . . 107
8.21 Neurodiversidade, cognição e necessidades específicas . . . 107
8.22 Determinantes sociais, contexto brasileiro e acesso . . . 107

8.23 Limitações da evidência . . . 108
8.24 Síntese clínica . . . 108
8.25 Recomendações do capítulo 8 . . . 108

9 SONO, RITMOS CIRCADIANOS E SAÚDE MENTAL . . . 115

9.1 Sono e saúde mental como componentes do tratamento da obesidade . . . 115
9.2 Saúde do sono: um conceito multidimensional . . . 115
9.3 Duração do sono e saúde de longo prazo . . . 116
9.4 Restrição de sono, ingestão energética e adiposidade . . . 116
9.5 Sono durante o emagrecimento e qualidade da perda de peso . . . 116
9.6 Extensão do sono como intervenção . . . 116
9.7 Regularidade, cronotipo e desalinhamento circadiano . . . 117
9.8 Trabalho em turnos . . . 117
9.9 Apneia obstrutiva do sono . . . 117
9.10 Síndrome de hipoventilação da obesidade . . . 118
9.11 Insônia . . . 118
9.12 Saúde mental e obesidade: relação bidirecional . . . 118
9.13 Depressão e ansiedade . . . 119
9.14 Psicofármacos e peso corporal . . . 119
9.15 Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade . . . 119
9.16 Transtorno de compulsão alimentar e síndrome do comer noturno . . . 119
9.17 Segurança psiquiátrica dos agonistas do receptor de GLP-1 . . . 120
9.18 Álcool, tabagismo e outras substâncias . . . 121
9.19 Estigma de peso e saúde mental . . . 121
9.20 Qualidade de vida e função psicológica . . . 121
9.21 Cirurgia metabólica e bariátrica e saúde mental . . . 121
9.22 Risco de suicídio na prática clínica . . . 122
9.23 Sono e saúde mental durante o emagrecimento e na manutenção . . . 122
9.24 Contexto brasileiro e acesso . . . 122
9.25 Limitações da evidência . . . 122
9.26 Síntese clínica . . . 123
9.27 Recomendações do capítulo 9 . . . 123

10 FARMACOTERAPIA . . . 129

10.1 O lugar da farmacoterapia no tratamento da obesidade . . . 129
10.2 A farmacoterapia da obesidade como conhecimento transversal às especialidades médicas . . . 131
10.3 Indicações e critérios regulatórios . . . 133
10.4 Objetivos da farmacoterapia . . . 134
10.5 O que as diretrizes internacionais recomendam e onde esta diretriz avança . . . 134
10.6 Avaliação da resposta e resposta insuficiente . . . 136
10.7 Titulação individualizada . . . 136
10.8 Comparação de eficácia entre fármacos . . . 138
10.9 Tratamento de longo prazo, manutenção, troca e interrupção . . . 139
10.10 Situação regulatória comparada entre países . . . 141
10.11 Semaglutida . . . 143
10.12 Tirzepatida . . . 144
10.13 Liraglutida . . . 145
10.14 Orforglipron . . . 145
10.15 Naltrexona-bupropiona . . . 146
10.16 Orlistate . . . 146

10.17 Sibutramina . . . 147
10.18 Fentermina e fentermina-topiramato . . . 147
10.19 Anfepramona (dietilpropiona) . . . 148
10.20 Setmelanotida e obesidades genéticas . . . 148
10.21 Uso fora da bula: princípios . . . 148
10.22 Topiramato, metformina, bupropiona e outros fármacos com efeito sobre o peso . . . 149
10.23 Associações farmacológicas . . . 150
10.24 Medicamentos obesogênicos, substituição terapêutica e tratamento do ganho induzido . . . 151
10.25 Psicofármacos . . . 154
10.26 Farmacoterapia no transtorno de compulsão alimentar . . . 155
10.27 Comportamento alimentar e escolha do fármaco . . . 156
10.28 Farmacoterapia orientada por complicações . . . 156
10.29 Segurança das terapias baseadas em incretinas: semaglutida e tirzepatida . . . 157
10.30 Massa muscular, saúde óssea e pessoas idosas . . . 162
10.31 Alterações capilares, cutâneas e estéticas associadas à perda de peso . . . 163
10.32 Gestação, lactação e contracepção . . . 166
10.33 Preparações magistrais, individualização de dose e produtos irregulares . . . 166
10.34 Acesso, custo e farmacoterapia em diferentes níveis de recurso . . . 169
10.35 Fármacos em desenvolvimento clínico avançado . . . 169
10.36 Interações medicamentosas e associações a evitar . . . 170
10.37 Segurança oftalmológica dos fármacos usados no tratamento da obesidade . . . 174
10.38 Limitações da evidência . . . 175
10.39 Síntese clínica . . . 175
10.40 Recomendações do capítulo 10 . . . 176

11 MICRONUTRIENTES, SUPLEMENTAÇÃO E SAÚDE HORMONAL . . . 193

11.1 O lugar da saúde hormonal e dos micronutrientes no tratamento da obesidade . . . 193
11.2 Tireoide . . . 193
11.3 Hipogonadismo masculino associado à obesidade . . . 194
11.4 Síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP) . . . 195
11.5 Menopausa e envelhecimento . . . 195
11.6 Efeito da perda de peso sobre a função hormonal . . . 196
11.7 Hormônios sem indicação no tratamento da obesidade . . . 196
11.8 Saúde óssea . . . 197
11.9 Micronutrientes . . . 197
11.10 Suplementos e produtos para emagrecer . . . 199
11.11 Limitações da evidência . . . 200
11.12 Síntese clínica . . . 200
11.13 Recomendações do capítulo 11 . . . 201

12 PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS . . . 208

12.1 O lugar dos procedimentos endoscópicos no tratamento da obesidade . . . 208
12.2 Regulação dos procedimentos . . . 208
12.3 Balão intragástrico . . . 209
12.4 Gastroplastia endoscópica . . . 210
12.5 Outras técnicas . . . 210
12.6 Procedimentos endoscópicos e farmacoterapia . . . 211
12.7 Acompanhamento . . . 211
12.8 Limitações da evidência . . . 212
12.9 Síntese clínica . . . 212

12.10 Recomendações do capítulo 12 . . . 212

13 CIRURGIA METABÓLICA E BARIÁTRICA . . . 215

13.1 O lugar da cirurgia no tratamento da obesidade . . . 215
13.2 Indicações . . . 215
13.3 Avaliação pré-operatória e equipe . . . 216
13.4 Técnicas . . . 217
13.5 Resultados . . . 217
13.6 Complicações e riscos de longo prazo . . . 218
13.7 Suplementação e monitoramento nutricional . . . 219
13.8 Farmacoterapia antes e depois da cirurgia . . . 220
13.9 Acompanhamento de longo prazo . . . 221
13.10 Limitações da evidência . . . 221
13.11 Síntese clínica . . . 221
13.12 Recomendações do capítulo 13 . . . 221

14 OBESIDADE NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA . . . 226

14.1 O lugar da obesidade pediátrica nesta diretriz . . . 226
14.2 Diagnóstico e classificação . . . 226
14.3 Tratamento comportamental centrado na família . . . 227
14.4 Farmacoterapia . . . 228
14.5 Cirurgia metabólica e bariátrica . . . 230
14.6 Consentimento, assentimento e transição para o cuidado adulto . . . 230
14.7 Limitações da evidência . . . 230
14.8 Síntese clínica . . . 230
14.9 Recomendações do capítulo 14 . . . 231

15 GINECOLOGIA, SAÚDE DA MULHER E OBESIDADE . . . 235

15.1 O lugar da saúde ginecológica no tratamento da obesidade . . . 235
15.2 Avaliação ginecológica da mulher com obesidade . . . 236
15.3 Contracepção . . . 236
15.4 Fertilidade, síndrome ovariana metabólica poliendócrina e planejamento da gestação . . . 238
15.5 Pré-concepção, gestação, lactação e pós-parto . . . 239
15.6 Endométrio e sangramento uterino anormal . . . 240
15.7 Sangramento uterino em usuárias de terapias baseadas em incretinas . . . 241
15.8 Transição menopausal e perimenopausa . . . 241
15.9 Terapia hormonal da menopausa na mulher com obesidade . . . 243
15.10 Sangramento não programado em terapia hormonal na mulher com obesidade . . . 245
15.11 Composição corporal, músculo e osso na mulher que perde peso . . . 246
15.12 Mama, assoalho pélvico e função sexual . . . 246
15.13 Testosterona em mulheres . . . 247
15.14 Limitações da evidência . . . 247
15.15 Síntese clínica . . . 248
15.16 Recomendações do capítulo 15 . . . 248

16 OBESIDADE, CÂNCER E SAÚDE ONCOLÓGICA . . . 258

16.1 O lugar da oncologia nesta diretriz . . . 258
16.2 Obesidade como fator de risco para câncer . . . 258
16.3 Adiposidade, composição corporal e limites do IMC . . . 259
16.4 Perda de peso intencional e risco de câncer . . . 260
16.5 Cirurgia metabólica e bariátrica e câncer . . . 260

16.6 Terapias baseadas em incretinas e câncer . . . 261
16.7 Rastreamento de câncer na pessoa com obesidade . . . 261
16.8 A pessoa com obesidade em tratamento oncológico . . . 262
16.9 Tratamentos oncológicos, peso e composição corporal . . . 263
16.10 Obesidade e prognóstico oncológico . . . 263
16.11 Sobreviventes de câncer e tratamento da obesidade . . . 263
16.12 Limitações da evidência . . . 264
16.13 Síntese clínica . . . 264
16.14 Recomendações do capítulo 16 . . . 265

17 POPULAÇÕES ESPECIAIS . . . 270
17.1 Princípios . . . 270
17.2 Pessoas idosas . . . 270
17.3 Doença mental grave . . . 271
17.4 Doença renal crônica . . . 271
17.5 Insuficiência cardíaca, diabetes tipo 1 e candidatos a transplante . . . 271
17.6 Origem étnica e pontos de corte . . . 272
17.7 Pessoas vivendo com HIV . . . 272
17.8 Pessoas com deficiência, equidade e estigma . . . 272
17.9 Limitações da evidência . . . 273
17.10 Síntese clínica . . . 273
17.11 Recomendações do capítulo 17 . . . 273

18 MANUTENÇÃO E RECORRÊNCIA . . . 276
18.1 A obesidade como doença crônica e recorrente . . . 276
18.2 Interrupção da farmacoterapia . . . 276
18.3 Manutenção com intervenção comportamental . . . 277
18.4 Plano de manutenção . . . 277
18.5 Recorrência de peso . . . 278
18.6 Limitações da evidência . . . 278
18.7 Síntese clínica . . . 278
18.8 Recomendações do capítulo 18 . . . 278

REFERÊNCIAS . . . 281

DECLARAÇÃO DE INDEPENDÊNCIA EDITORIAL, FINANCIAMENTO E CONFLITOS DE INTERESSE . . . 332

Lista de siglas e abreviaturas

AACE — American Association of Clinical Endocrinology

AASLD — American Association for the Study of Liver Diseases

AASM — American Academy of Sleep Medicine

ACC — American College of Cardiology

ACOG — American College of Obstetricians and Gynecologists

ACTH — hormônio adrenocorticotrófico (*adrenocorticotropic hormone*)

ADA — American Diabetes Association

AGREE — *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*

AHA — American Heart Association

ALT — alanina aminotransferase

AMSTAR — *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

ANVISA — Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASRS — *Adult ADHD Self-Report Scale*

AST — aspartato aminotransferase

BES — *Binge Eating Scale*

BMS — British Menopause Society

BNP — peptídeo natriurético tipo B (*B-type natriuretic peptide*)

CAP — parâmetro de atenuação controlada (*controlled attenuation parameter*)

CDC — Centers for Disease Control and Prevention

DEBQ — *Dutch Eating Behaviour Questionnaire*

DIU — dispositivo intrauterino

DPP-4 — dipeptidil peptidase 4

DSM-5 — Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

DXA — absorciometria por dupla emissão de raios X (*dual-energy X-ray absorptiometry*)

EASD — European Association for the Study of Diabetes

EASL — European Association for the Study of the Liver

EASO — European Association for the Study of Obesity

ECAP — Escala de Compulsão Alimentar Periódica

EFCA — Escala de Fenótipos de Comportamento Alimentar

ELF — teste de fibrose hepática avançada (*Enhanced Liver Fibrosis*)

EMA — Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*)

EOSS — Sistema de Estadiamento da Obesidade de Edmonton (*Edmonton Obesity Staging System*)

ESE — European Society of Endocrinology

ESHRE — European Society of Human Reproduction and Embryology

ESPEN — European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

EWGSOP2 — European Working Group on Sarcopenia in Older People 2

FDA — Food and Drug Administration (Estados Unidos)

FIB-4 — índice de fibrose 4 (*Fibrosis-4 index*)

FSRH — Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare

GAD-7 — *Generalized Anxiety Disorder 7-item scale*

GH — hormônio do crescimento (*growth hormone*)

GIP — polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*)

GLP-1 — peptídeo semelhante ao glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*)

GRADE — *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HDL — lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein*)

HIV — vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*)

HOMA-IR — modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance*)

IAH — índice de apneia-hipopneia

ICMJE — International Committee of Medical Journal Editors

IGF-1 — fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*insulin-like growth factor 1*)

IMC — índice de massa corporal (*body mass index*, BMI)

IMS — International Menopause Society

ISUOG — International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LDL — lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein*)

LEPR — receptor de leptina (*leptin receptor*)

MASH — esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*)

MASLD — doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (*metabolic dysfunction--associated steatotic liver disease*)

MC4R — receptor de melanocortina 4 (*melanocortin-4 receptor*)

MET — equivalente metabólico (*metabolic equivalent of task*)

MRI-PDFF — fração de gordura por densidade de prótons na ressonância magnética (*magnetic resonance imaging proton density fat fraction*)

NEQ — *Night Eating Questionnaire*

NICE — National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)

NT-proBNP — fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B

OCDE — Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

OMS — Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*, WHO)

PCR — proteína C-reativa (*C-reactive protein*, CRP)

PCSK1 — pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 1

PHQ-9 — *Patient Health Questionnaire-9*

PICO — população, intervenção, comparador e desfechos (*population, intervention, comparison, outcomes*)

PMOS — *polyendocrine metabolic ovarian syndrome*; ver SOMP

POMC — pró-opiomelanocortina

ROBINS-I — *Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions*

SARC-F — questionário de rastreamento de sarcopenia (*strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, falls*)

SBEMO — Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade

SGLT2 — cotransportador de sódio e glicose 2 (*sodium-glucose cotransporter 2*)

SHBG — globulina ligadora de hormônios sexuais (*sex hormone-binding globulin*)

SNC — sistema nervoso central

SOMP — síndrome ovariana metabólica poliendócrina, anteriormente síndrome dos ovários policísticos (SOP)

SUS — Sistema Único de Saúde

SWAN — *Study of Women's Health Across the Nation*

TCA — transtorno de compulsão alimentar

TEV — tromboembolismo venoso

TFEQ-R21 — *Three-Factor Eating Questionnaire*, versão revisada de 21 itens

TFG — taxa de filtração glomerular

TOTG — teste oral de tolerância à glicose

TSH — hormônio tireoestimulante (*thyroid-stimulating hormone*)

UKMEC — *UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*

WHI — *Women's Health Initiative*

Síntese das recomendações

As 175 recomendações desta diretriz estão reunidas abaixo, por capítulo, com a força da orientação e a página em que se encontra o respectivo Perfil Integrado de Evidência.

CAPÍTULO 4 --- DIAGNÓSTICO, AVALIAÇÃO CLÍNICA E ESTADIAMENTO DA OBESIDADE

R1 · Recomendado · p. 47
É recomendado que peso, altura e IMC sejam avaliados na avaliação inicial e periodicamente durante o acompanhamento, pelo menos uma vez por ano. O IMC deve ser mantido como instrumento de rastreamento, classificação e acompanhamento, mas não como medida isolada da gravidade da obesidade.

R2 · Recomendado · p. 48
É recomendado que o IMC seja complementado pela avaliação da distribuição da adiposidade em todas as pessoas com IMC inferior a 40 kg/m², e especialmente quando houver discordância clínica ou quando a composição corporal puder alterar a interpretação. A relação cintura-estatura e a circunferência da cintura são métodos clínicos acessíveis para essa finalidade, e o critério diagnóstico operacional está descrito no Quadro 4.6.

R3 · Deve ser considerado · p. 48
A relação cintura-estatura deve ser considerada uma das medidas preferenciais para avaliação clínica da adiposidade central, com 0,5 como referência prática, sem excluir a circunferência da cintura e pontos de corte apropriados ao referencial utilizado.

R4 · Deve ser considerado · p. 49
A avaliação da composição corporal deve ser considerada quando puder modificar a conduta, especialmente em pessoas idosas, com elevada massa muscular, com suspeita de sarcopenia ou de obesidade sarcopênica, com discordância entre IMC e fenótipo corporal, ou em perdas de peso rápidas ou expressivas. A DXA e a bioimpedância padronizada são os métodos clínicos de escolha. Tomografia e ressonância não são indicadas de rotina.

R5 · Recomendado · p. 49
É recomendado avaliar força e função muscular em pessoas idosas, com baixa reserva funcional, com suspeita de obesidade sarcopênica ou submetidas a perdas de peso expressivas, com testes objetivos compatíveis com os recursos disponíveis, como força de preensão palmar, teste de sentar e levantar e velocidade de marcha. O SARC-F pode ser utilizado para rastreamento, mas não substitui os testes objetivos na avaliação diagnóstica.

R6 · Recomendado (anamnese estruturada e rastreamento clínico do comportamento alimentar); Deve ser considerado (instrumentos validados e uso do fenótipo para orientar intervenções) · p. 50
É recomendada anamnese estruturada que inclua trajetória do peso e peso máximo, história familiar, medicamentos associados ao ganho de peso, comportamento alimentar, atividade física, sono, saúde mental (com rastreamento por instrumentos breves como PHQ-9 e GAD-7), saúde reprodutiva, determinantes sociais, experiências de estigma e objetivos da pessoa. O comportamento alimentar deve ser rastreado em todas as pessoas por perguntas estruturadas (fome, saciação e saciedade, perda de controle, beliscar, comer emocional, comer noturno, padrão hedônico, regularidade e comportamentos compensatórios). Instrumentos validados, como a EFCA na versão brasileira e os instrumentos específicos de cada padrão (ECAP, NEQ, Rep(eat)-Q, mYFAS 2.0, TFEQ-R21), devem ser considerados para caracterizar o fenótipo de comportamento alimentar e orientar as intervenções nutricionais e comportamentais. Não devem constituir, isoladamente, critério para a escolha inicial da farmacoterapia nem retardar a indicação dos tratamentos de maior eficácia.

R7 · Recomendado (painel essencial e seleção por indicação); Deve ser considerado (exames condicionais, de imagem e funcionais) · p. 50
É recomendada avaliação laboratorial e complementar individualizada para identificar complicações, riscos e condições capazes de modificar o tratamento. A avaliação inicial deve incluir glicemia de jejum e hemoglobina glicada, perfil lipídico com colesterol não HDL, ALT, AST e plaquetas (para o FIB-4), creatinina com taxa de filtração estimada e hemograma. A dosagem basal de TSH é razoável. Exames condicionais devem ser solicitados conforme o risco e o plano terapêutico: albuminúria, B12, avaliação do ferro, 25(OH)D com indicação própria, lipoproteína(a) uma vez na vida, testosterona em homens sintomáticos, androgênios na suspeita de SOMP, beta-hCG antes de farmacoterapia e peptídeos natriuréticos na suspeita de insuficiência cardíaca. Insulina de jejum,

HOMA-IR, biomarcadores inflamatórios e painéis hormonais amplos não são recomendados de rotina. Exames de imagem e testes funcionais (elastografia hepática, DXA, estudo do sono, eletrocardiograma, escore de cálcio coronariano, ecocardiograma, teste ergométrico ou cardiopulmonar, calorimetria indireta) devem ser solicitados quando puderem modificar o diagnóstico, o estadiamento, a segurança ou a estratégia terapêutica.

R8 · Deve ser considerado · p. 51
A investigação de causas endócrinas secundárias deve ser dirigida pela suspeita clínica. A avaliação tireoidiana é exceção e pode ser considerada na avaliação basal. A investigação genética especializada deve ser considerada principalmente diante de obesidade grave de início precoce, hiperfagia intensa, história familiar sugestiva ou características sindrômicas.

R9 · Recomendado · p. 52
É recomendado rastrear sistematicamente as principais complicações relacionadas à obesidade, segundo idade, risco e contexto clínico: alterações glicêmicas, hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular (com estimativa de risco por equação validada), insuficiência cardíaca, doença renal, MASLD e MASH (pela sequência FIB-4 e elastografia), apneia obstrutiva do sono (pelo STOP-Bang, com confirmação por estudo do sono), comprometimento musculoesquelético, alterações reprodutivas e condições psicológicas relevantes.

R10 · Recomendado · p. 52
É recomendado que a avaliação seja conduzida com linguagem centrada na pessoa, com respeito e sem julgamento, e em estrutura física adequada ao atendimento de pessoas com diferentes graus de obesidade (balanças, cadeiras, macas e manguitos apropriados).

R11 · Recomendado · p. 52
É recomendada reavaliação periódica do perfil clínico durante o tratamento e a manutenção. Inclui trajetória do peso, adiposidade central, complicações, exames laboratoriais pertinentes, comportamento alimentar e, quando indicados, composição corporal, força e função.

R12 · Recomendado (decisão pelo perfil clínico integrado); Deve ser considerado (classificação pré-clínica ou clínica e estadiamento pelo EOSS) · p. 53
A indicação e a intensidade do tratamento devem ser determinadas pelo perfil clínico integrado, e não exclusivamente pelo IMC. Devem considerar a adiposidade e sua distribuição, as complicações, o risco individual, a funcionalidade, a composição corporal, a trajetória da doença, o comportamento alimentar e os objetivos terapêuticos. A classificação em obesidade pré-clínica ou clínica, segundo o modelo da Comissão de 2025, e o estadiamento pela presença e gravidade das complicações e da limitação funcional (EOSS) devem ser considerados para orientar a intensidade do tratamento e os objetivos terapêuticos. Os critérios específicos de cada modalidade de tratamento são apresentados nos capítulos correspondentes.

R13 · Recomendado (hipertensão intracraniana idiopática); Deve ser considerado (exame oftalmológico periódico) · p. 54
Na pessoa com obesidade, é recomendado pesquisar sintomas de hipertensão intracraniana idiopática, como cefaleia nova, obscurecimentos visuais transitórios e zumbido pulsátil, com fundoscopia e encaminhamento urgente diante de suspeita, reconhecendo a perda de peso, incluindo a cirurgia bariátrica, como parte do tratamento. O exame oftalmológico periódico deve seguir as indicações habituais por idade e fatores de risco, considerando a associação da obesidade com pressão intraocular elevada, catarata e degeneração macular relacionada à idade.

CAPÍTULO 5 --- OBJETIVOS TERAPÊUTICOS E TRATAMENTO ORIENTADO PELO PERFIL CLÍNICO

R14 · Recomendado · p. 64
É recomendado que os objetivos do tratamento sejam definidos de forma individualizada a partir do perfil clínico, das complicações, do risco, da funcionalidade e das preferências da pessoa. Esses objetivos incluem a melhora ou a remissão das complicações, a redução do risco cardiometabólico, a melhora da qualidade de vida e da funcionalidade, a redução da adiposidade e a manutenção dos benefícios, sem dano clinicamente relevante decorrente do tratamento.

R15 · Recomendado · p. 64
É recomendado que a resposta terapêutica seja avaliada por desfechos de saúde, incluindo a segurança do tratamento, e não exclusivamente pela magnitude da redução ponderal.

R16 · Deve ser considerado · p. 65
As metas de redução ponderal devem ser interpretadas como faixas associadas a probabilidades de benefício para cada condição, e não como limiares universais de sucesso ou fracasso. Na maioria das pessoas com obesidade

clínica, reduções de 10% ou mais constituem referência útil, ponderados os benefícios e os riscos individuais.

R17 · Recomendado · p. 65
A intensidade do tratamento deve ser proporcional à gravidade da doença, às complicações, ao risco e à magnitude do benefício esperado. A intervenção no estilo de vida, componente permanente do tratamento, não deve constituir etapa obrigatória prévia nem barreira de acesso às demais modalidades indicadas.

R18 · Deve ser considerado · p. 66
A escolha das intervenções deve considerar o risco, as complicações predominantes, as condições associadas e a evidência específica de benefício de cada modalidade terapêutica para essas condições.

R19 · Recomendado · p. 66
A preservação da massa magra, da força, da função e da saúde óssea deve integrar os objetivos terapêuticos, especialmente diante de perdas ponderais expressivas e em pessoas idosas, com adequação proteica e treinamento resistido sempre que clinicamente possível.

R20 · Deve ser considerado · p. 66
Quando indicadas, acessíveis e sustentáveis, as terapias de maior eficácia e com benefício demonstrado em desfechos clínicos devem ser consideradas preferenciais. A sustentabilidade, o acesso, o custo, a segurança, a tolerabilidade e a possibilidade de manutenção devem integrar a seleção do tratamento. Quando uma opção de maior eficácia não for acessível, tolerável, sustentável ou apropriada, outras alternativas eficazes e respaldadas por evidência devem ser consideradas, de modo que nenhuma pessoa permaneça sem tratamento fundamentado em evidência.

R21 · Deve ser considerado · p. 67
No planejamento terapêutico de longo prazo, devem ser considerados fatores relacionados à idade e às transições fisiológicas que possam modificar a composição corporal, a função, a saúde óssea e o risco metabólico, com investigação e tratamento das condições específicas segundo suas próprias indicações e evidências.

R22 · Recomendado · p. 68
Na obesidade sarcopênica, é recomendado que o tratamento tenha como objetivo reduzir a adiposidade preservando ou recuperando a massa e a função musculares, com restrição energética moderada, de cerca de 500 kcal por dia, evitando regimes muito restritivos, ingestão proteica acima de 1 g/kg por dia de peso ajustado e exercício multicomponente que inclua treinamento resistido. A obesidade sarcopênica e a idade, isoladamente, não contraindicam a farmacoterapia nem a cirurgia, que exigem monitoramento da composição corporal, da força e da função.

R23 · Recomendado · p. 68
A resposta deve ser periodicamente reavaliada, e o tratamento mantido, intensificado, combinado, substituído ou interrompido conforme o benefício clínico, a segurança e a evolução dos objetivos. O tratamento de manutenção em longo prazo deve ser considerado, e a interrupção planejada deve ser acompanhada de estratégias de manutenção e de monitoramento da recorrência.

R24 · Recomendado · p. 69
Os benefícios atribuídos a intervenções além da redução ponderal devem ser interpretados de acordo com os desenhos e as populações em que foram demonstrados. A extensão desses benefícios a populações não estudadas deve ser identificada como extrapolação, com sua fundamentação e sua condição regulatória explicitadas.

CAPÍTULO 6 --- TRATAMENTO NUTRICIONAL

R25 · Recomendado · p. 78
É recomendada terapia nutricional individualizada para todas as pessoas com obesidade, preferencialmente conduzida por nutricionista integrado à equipe multiprofissional, como componente permanente do tratamento, independentemente das demais modalidades terapêuticas utilizadas.

R26 · Recomendado · p. 79
É recomendado que o déficit energético seja individualizado, com pontos de partida de aproximadamente 500 a 750 kcal por dia em relação às necessidades estimadas, ajustados à resposta, à tolerância, ao estado nutricional e à composição corporal, priorizando a qualidade da alimentação.

R27 · Recomendado · p. 79
É recomendado que o padrão alimentar seja escolhido conforme a preferência, a possibilidade de manutenção e as complicações presentes. Diferentes padrões produzem perda de peso semelhante quando o déficit energético

é comparável, e o padrão mediterrâneo é particularmente apropriado em pessoas com risco cardiovascular aumentado ou doença hepática esteatótica.

R28 · Recomendado · p. 80
É recomendado priorizar alimentos in natura e minimamente processados e preparações culinárias, conforme o Guia Alimentar para a População Brasileira, e reduzir o consumo de alimentos ultraprocessados, com prioridade para as bebidas açucaradas, as carnes processadas e os produtos de maior densidade energética e hiperpalatabilidade. Os adoçantes não calóricos podem ser considerados individualmente como substitutos transitórios ou complementares das bebidas açucaradas, mas não como estratégia isolada de controle do peso.

R29 · Deve ser considerado · p. 80
Dietas de baixo ou de muito baixo valor energético com substituição total ou parcial de refeições devem ser consideradas, sob supervisão profissional, quando houver necessidade de perda de peso mais rápida ou de maior magnitude, incluindo a busca da remissão do diabetes tipo 2, com planejamento explícito da reintrodução alimentar e da manutenção.

R30 · Pode ser considerado · p. 81
O jejum intermitente e a alimentação com restrição de horário podem ser considerados como alternativas à restrição energética diária para pessoas que os preferem, sem superioridade demonstrada em relação a ela, com cautela em pessoas em uso de insulina ou sulfonilureias e em pessoas com história de transtornos alimentares. Não são indicados na gestação e na lactação.

R31 · Recomendado · p. 81
É recomendada ingestão proteica adequada durante a redução ponderal, individualizada conforme a idade, a composição corporal, a intensidade da restrição energética, a atividade física, a função renal e a condição clínica. Em pessoas idosas, valores em torno de 1,0 a 1,2 g/kg por dia, podendo alcançar 1,2 a 1,5 g/kg por dia em situações selecionadas, são sustentados por recomendações internacionais. Em pessoas com obesidade, o peso utilizado para o cálculo deve ser explicitado e ajustado ao contexto clínico, evitando a aplicação automática do peso corporal total em graus elevados de obesidade. A ingestão deve ser distribuída ao longo do dia e associada ao treinamento resistido sempre que possível.

R32 · Recomendado · p. 81
É recomendado acompanhamento nutricional específico durante a farmacoterapia de alta eficácia, com atenção à adequação proteica e de micronutrientes, à densidade nutricional das refeições, à hidratação e ao manejo dos sintomas gastrointestinais, e com preparação para o retorno do apetite na redução de dose ou na interrupção.

R33 · Recomendado · p. 82
É recomendada terapia nutricional continuada na fase de manutenção, com padrões alimentares sustentáveis, de baixa densidade energética e adequação proteica, regularidade alimentar, automonitoramento e contato periódico com a equipe.

R34 · Não recomendado · p. 82
Não é recomendado o uso de suplementos, fitoterápicos, chás, fórmulas ou outros produtos comercializados com promessa de emagrecimento sem evidência de eficácia e segurança.

CAPÍTULO 7 --- ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO

R35 · Recomendado · p. 92
É recomendada a prescrição individualizada de atividade física e exercício para todas as pessoas com obesidade, como componente permanente do tratamento, independentemente das demais modalidades terapêuticas utilizadas e da magnitude da perda de peso esperada, preferencialmente com participação de profissional de educação física integrado à equipe multiprofissional.

R36 · Recomendado · p. 93
É recomendada a prática de atividade física aeróbica com referência de 150 a 300 minutos semanais de intensidade moderada, ou volume equivalente de intensidade vigorosa, com progressão gradual. Volumes maiores podem ser considerados, de forma individualizada, para favorecer a redução da adiposidade e a manutenção do peso perdido.

R37 · Recomendado · p. 93
É recomendado o treinamento resistido em pelo menos dois a três dias por semana para todas as pessoas com obesidade, salvo contraindicação, envolvendo os principais grupos musculares, com progressão gradual da carga e componentes de potência em pessoas idosas, em especial durante a perda de peso.

R38 · Recomendado · p. 94
É recomendada a associação de treinamento resistido e de exercício aeróbico durante a farmacoterapia de alta eficácia e após a cirurgia metabólica e bariátrica, integrada à adequação proteica, para preservar a massa muscular, a força, a potência, a saúde óssea e a aptidão e para preparar a fase de manutenção.

R39 · Recomendado · p. 94
É recomendado reduzir e interromper frequentemente o tempo sedentário e aumentar a atividade física do cotidiano, incluindo o número de passos diários e curtos períodos de atividade vigorosa incorporados às tarefas habituais, especialmente em pessoas com limitação de tempo, de acesso ou de condição física.

R40 · Deve ser considerado · p. 95
A aptidão cardiorrespiratória e a força muscular devem ser avaliadas como marcadores prognósticos e de resposta ao tratamento, e sua preservação ou melhora deve constituir objetivo terapêutico. A avaliação deve utilizar métodos compatíveis com os recursos disponíveis, como testes de caminhada, testes de esforço, força de preensão palmar e teste de sentar e levantar.

R41 · Recomendado · p. 95
É recomendada a adaptação da prescrição de exercício às limitações clínicas, com atividades de baixo impacto na obesidade grave e na dor articular, ênfase em força, potência e equilíbrio em pessoas idosas, supervisão quando indicada pela gravidade da condição, pelos sintomas, pelo risco clínico ou pela intensidade planejada, e avaliação pré-participação conforme os sintomas, as doenças presentes e a intensidade pretendida.

R42 · Deve ser considerado · p. 96
Exercícios resistidos e, quando clinicamente apropriados, exercícios com impacto devem ser considerados para a proteção da saúde óssea durante a perda de peso, em especial em pessoas idosas e em mulheres na pós-menopausa, com supervisão e com cautela na presença de osteoartrite, fragilidade, risco de queda ou risco elevado de fratura.

R43 · Recomendado · p. 96
É recomendada a manutenção de níveis adequados e, quando necessários e tolerados, mais elevados de atividade física, assim como do treinamento resistido, na fase de manutenção do peso perdido, inclusive durante a redução ou após a interrupção da farmacoterapia.

R44 · Recomendado · p. 97
A ausência de redução ponderal expressiva não deve ser utilizada para classificar o exercício como ineficaz. A resposta ao exercício deve ser avaliada pela aptidão cardiorrespiratória, pela força, pela potência, pela função, pela adiposidade visceral, pela composição corporal e pelos desfechos metabólicos.

CAPÍTULO 8 --- INTERVENÇÃO COMPORTAMENTAL NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

R45 · Recomendado · p. 108
É recomendada intervenção comportamental estruturada e individualizada como componente permanente do tratamento da obesidade, integrada à terapia nutricional e à atividade física e ao exercício e, quando indicados, à farmacoterapia, aos procedimentos endoscópicos e à cirurgia metabólica e bariátrica, sem constituir etapa obrigatória prévia nem barreira de acesso às demais modalidades.

R46 · Recomendado · p. 109
Quando disponíveis, intervenções multicomponentes com contatos regulares, metas, automonitoramento, feedback, planejamento e resolução de problemas devem ser preferidas ao aconselhamento isolado de baixa intensidade. Como referência, programas intensivos utilizam pelo menos 12 contatos no primeiro ano, presenciais, em grupo ou remotos.

R47 · Recomendado · p. 109
É recomendado utilizar técnicas de mudança de comportamento selecionadas conforme as necessidades da pessoa, incluindo definição de metas, automonitoramento, feedback, planejamento de ação, resolução de problemas, controle de estímulos e prevenção da recorrência.

R48 · Deve ser considerado · p. 110
A caracterização do comportamento alimentar, descrita no capítulo 4, deve ser utilizada para identificar barreiras e individualizar as intervenções nutricionais e comportamentais. Os padrões identificados não devem ser interpretados como categorias fixas nem como critério isolado para a escolha inicial da farmacoterapia.

R49 · Recomendado · p. 110
As metas comportamentais devem ser específicas, realizáveis, individualizadas e vinculadas aos objetivos

terapêuticos. A ausência de determinada magnitude de redução do peso não deve ser interpretada, isoladamente, como fracasso da intervenção.

R50 · Recomendado · p. 111
É recomendado o automonitoramento do peso, da alimentação, da atividade física, do sono ou de outros comportamentos, associado a feedback, para orientar ajustes e identificar precocemente dificuldades ou recorrência. A frequência e a complexidade devem ser adaptadas à pessoa e modificadas quando o registro intensificar ansiedade, obsessividade ou comportamento alimentar desordenado.

R51 · Deve ser considerado (estratégias cognitivo-comportamentais); Pode ser considerado (aceitação e atenção plena) · p. 111
Estratégias cognitivo-comportamentais devem ser consideradas quando padrões cognitivos, emocionais ou comportamentais interferirem na execução ou na manutenção do plano terapêutico. Estratégias baseadas em aceitação e em atenção plena podem ser consideradas como componentes adicionais em pessoas selecionadas, especialmente com comer emocional, padrão hedônico ou desejo alimentar frequente.

R52 · Pode ser considerado · p. 112
A entrevista motivacional pode ser utilizada como estratégia de comunicação para explorar a ambivalência e apoiar a autonomia, mas não deve ser considerada tratamento isolado da obesidade nem requisito para o acesso às demais modalidades terapêuticas.

R53 · Deve ser considerado · p. 112
Intervenções digitais, teleatendimento e dispositivos de automonitoramento devem ser considerados para ampliar o acesso, a continuidade e o feedback, especialmente quando incorporam técnicas comportamentais estruturadas e contato profissional.

R54 · Recomendado · p. 113
É recomendada intervenção comportamental continuada durante a fase de manutenção, com possibilidade de reintensificação diante de lapsos, recuperação do peso ou deterioração de comportamentos previamente estabelecidos.

R55 · Recomendado · p. 113
Durante a farmacoterapia e após a cirurgia metabólica e bariátrica, a intervenção comportamental deve ser integrada ao tratamento para favorecer a execução do plano, a adequação nutricional, a atividade física, a adesão e a preparação da manutenção, sem ser utilizada como requisito para o acesso a essas modalidades.

R56 · Recomendado · p. 113
Lapsos, baixa adesão e recuperação do peso devem ser abordados como problemas clínicos a investigar, com análise de fatores biológicos, terapêuticos, sociais, ambientais e comportamentais, e não atribuídos automaticamente à falta de disciplina ou de força de vontade. A comunicação deve ser livre de estigma e de julgamento moral.

CAPÍTULO 9 --- SONO, RITMOS CIRCADIANOS E SAÚDE MENTAL

R57 · Recomendado · p. 123
É recomendada a avaliação da saúde do sono em pessoas com sobrepeso ou obesidade, incluindo duração, regularidade, horário, continuidade, qualidade percebida, sonolência diurna, trabalho em turnos e sintomas de transtornos do sono.

R58 · Recomendado · p. 123
Os adultos devem ser orientados a manter duração de sono compatível com suas necessidades, com pelo menos sete horas por noite como referência populacional, sem transformar esse valor em prescrição rígida universal.

R59 · Deve ser considerado · p. 124
Em pessoas com restrição habitual de sono, devem ser identificadas as causas modificáveis e consideradas estratégias para aumentar a oportunidade e a regularidade do sono.

R60 · Deve ser considerado · p. 124
Durante intervenções destinadas a perda de peso expressiva, o sono insuficiente deve ser identificado e tratado quando possível, considerando que a restrição do sono pode reduzir a proporção de gordura perdida e aumentar a perda de massa magra.

R61 · Deve ser considerado · p. 124
A regularidade do sono e o alinhamento entre sono, refeições e atividade devem ser considerados no plano

terapêutico, com adaptação das estratégias em pessoas que trabalham em turnos, sem tentar modificar arbitrariamente o cronotipo biológico.

R62 · Recomendado · p. 125
Pessoas com obesidade e apneia obstrutiva do sono devem receber tratamento específico da apneia e tratamento da obesidade de forma integrada. A pressão positiva não deve ser suspensa sem reavaliação objetiva do sono após a redução de peso.

R63 · Recomendado · p. 125
A síndrome de hipoventilação da obesidade deve ser investigada em pessoas com obesidade e sinais sugestivos, e manejada segundo a diretriz específica, com pressão positiva e perda de peso sustentada.

R64 · Recomendado · p. 126
A insônia crônica deve ser tratada como condição própria. A terapia cognitivo-comportamental para insônia é recomendada como tratamento de primeira linha, e a higiene do sono isolada não deve ser apresentada como tratamento suficiente.

R65 · Recomendado · p. 126
A saúde mental deve ser avaliada clinicamente quando houver sintomas ou fatores de risco, incluindo depressão, ansiedade, transtornos alimentares, déficit de atenção, uso de substâncias e risco de suicídio, sem pressupor psicopatologia pela presença de obesidade. Cada diagnóstico deve seguir critérios próprios e não ser inferido de dificuldade de adesão ou de impulsividade alimentar.

R66 · Recomendado · p. 126
Na escolha de psicofármacos, o potencial de ganho de peso e de alterações metabólicas deve ser considerado quando existirem opções de eficácia psiquiátrica equivalente, sem comprometer a estabilidade da condição mental. Pessoas em uso de antipsicóticos de maior risco metabólico devem ter peso, adiposidade e parâmetros metabólicos monitorados.

R67 · Recomendado · p. 127
Nas pessoas em tratamento farmacológico da obesidade, inclusive com agonistas do receptor de GLP-1, o humor e a ideação suicida devem ser monitorados, com atenção especial às que têm história psiquiátrica. A presença de condição psiquiátrica não constitui contraindicação genérica a esse tratamento. Esse acompanhamento integra o cuidado clínico e não implica relação causal demonstrada entre os agonistas do receptor de GLP-1 e a ideação ou o comportamento suicida.

R68 · Recomendado · p. 127
O acompanhamento de longo prazo deve incluir o sono, a saúde mental, o uso de álcool e tabaco, o comportamento alimentar e a qualidade de vida, mesmo quando a adiposidade e as complicações metabólicas estiverem controladas ou em remissão, com atenção especial ao uso de álcool e ao risco de suicídio após a cirurgia metabólica e bariátrica.

CAPÍTULO 10 --- FARMACOTERAPIA

R69 · Recomendado · p. 176
A farmacoterapia deve ser considerada parte do tratamento da obesidade quando o perfil clínico, a adiposidade, as complicações, o risco e os objetivos terapêuticos indicarem benefício, associada à terapia nutricional, à atividade física e à intervenção comportamental, sem exigência de fracasso prévio dessas intervenções.

R70 · Recomendado · p. 176
A escolha do fármaco deve considerar as complicações, a evidência específica de benefício, a segurança, a tolerabilidade, os medicamentos concomitantes, o planejamento reprodutivo, a preferência da pessoa, o custo, o acesso e a possibilidade de manutenção, e não apenas a magnitude média de perda de peso.

R71 · Recomendado · p. 177
A semaglutida e a tirzepatida devem ser consideradas as opções preferenciais quando indicadas, acessíveis e sustentáveis, por sua maior eficácia e pelo mais amplo conjunto de ensaios com desfechos clínicos. Quando a magnitude de redução da adiposidade necessária for maior, a tirzepatida, que produziu maior perda de peso em comparação direta, deve ser considerada.

R72 · Recomendado · p. 177
Quando houver complicação para a qual existam ensaios dedicados, como doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, apneia obstrutiva do sono, esteato-hepatite com fibrose,

pré-diabetes, osteoartrite de joelho ou doença renal com diabetes, a evidência específica deve orientar a escolha do fármaco, sem extrapolar resultados além das populações estudadas.

R73 · Recomendado · p. 177
Em pessoas com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, sem diabetes, a semaglutida 2,4 mg é recomendada para reduzir eventos cardiovasculares maiores.

R74 · Recomendado · p. 178
A titulação deve ser individualizada segundo a resposta e a tolerabilidade, tendo como referência os esquemas aprovados. A velocidade de escalonamento pode ser ajustada à eficácia já alcançada, à intensidade dos eventos adversos, à idade, às comorbidades e ao contexto clínico, permanecendo mais tempo na dose atual, retardando o aumento ou retornando temporariamente à dose anterior quando necessário.

R75 · Recomendado · p. 178
A dose máxima aprovada não é meta obrigatória. Deve ser mantida a menor dose que produza e preserve benefício clínico adequado. Diante de resposta insuficiente com boa tolerabilidade, a intensificação até a maior dose aprovada deve ser considerada. Doses de manutenção abaixo das previstas na bula da jurisdição constituem uso fora da bula, com registro da justificativa e acompanhamento (10.21).

R76 · Recomendado · p. 179
A resposta deve ser avaliada após tempo suficiente em dose terapêutica e considerar a adiposidade, as complicações, a função, a segurança e a tolerabilidade. Os critérios de interrupção estabelecidos nas bulas devem ser respeitados, mas a regra de perda inferior a 5% não deve ser aplicada mecanicamente durante a fase de titulação.

R77 · Recomendado · p. 179
Quando eficaz, segura, tolerada e sustentável, a farmacoterapia deve ser considerada tratamento de longo prazo, e a obtenção da meta de peso não constitui, por si só, indicação de suspensão. A farmacoterapia deve ser reavaliada periodicamente na fase de manutenção, integrando o risco de recorrência, a saúde conquistada, os efeitos adversos, o custo e a preferência da pessoa.

R78 · Pode ser considerado · p. 180
Na fase de manutenção, a redução para a menor dose eficaz ou a troca por fármaco de menor custo ou de via de administração mais conveniente podem ser consideradas, com monitoramento próximo do peso e das complicações e retorno à estratégia anterior diante de recorrência.

R79 · Recomendado · p. 180
Fármacos de menor eficácia média, como a liraglutida, a naltrexona-bupropiona, o orlistate e, onde aprovada, a fentermina-topiramato, não devem ser excluídos quando apresentarem relação entre benefício e risco, custo, acesso ou características clínicas favoráveis à pessoa.

R80 · Pode ser considerado · p. 180
A sibutramina, onde legalmente disponível, pode ser considerada apenas em pessoas cuidadosamente selecionadas, sem doença cardiovascular, com pressão arterial controlada e sem outras contraindicações, com monitoramento da pressão arterial e da frequência cardíaca e cumprimento das regras regulatórias de prescrição e de reavaliação.

R81 · Pode ser considerado · p. 181
Nos países em que são aprovadas, a fentermina e a anfepramona podem ser consideradas por curto prazo em adultos selecionados, sem doença cardiovascular, hipertensão não controlada ou outras contraindicações.

R82 · Pode ser considerado · p. 181
O topiramato isolado pode ser considerado fora da bula em pessoas selecionadas, quando os benefícios esperados superarem os riscos cognitivos, psiquiátricos, metabólicos e reprodutivos, com contracepção eficaz em mulheres com potencial reprodutivo.

R83 · Pode ser considerado · p. 182
A metformina pode ser considerada quando houver indicação metabólica concomitante, como pré-diabetes de maior risco, síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP) ou ganho de peso induzido por antipsicóticos, reconhecendo-se seu efeito ponderal modesto.

R84 · Não recomendado · p. 182
Não é recomendado o uso rotineiro de fluoxetina, zonisamida ou inibidores do SGLT2 em pessoas sem diabetes como farmacoterapia primária da obesidade. Estimulantes, incluindo a lisdexanfetamina, não devem ser utilizados

para o tratamento da obesidade na ausência de sua indicação própria.

R85 · Deve ser considerado (lisdexanfetamina); Pode ser considerado (topiramato e naltrexona-bupropiona) · p. 183
No transtorno de compulsão alimentar moderado a grave, a lisdexanfetamina deve ser considerada, integrada à psicoterapia, nos países em que é aprovada para essa indicação. O topiramato e a naltrexona-bupropiona podem ser considerados como alternativas em casos selecionados; os resultados com naltrexona-bupropiona são heterogêneos entre os ensaios.

R86 · Recomendado · p. 183
Em pessoas com sobrepeso ou obesidade que necessitem tratamento para outras condições, o efeito dos medicamentos sobre o peso e o metabolismo deve integrar a escolha terapêutica quando existirem alternativas de eficácia e segurança comparáveis. Quando medicamento associado a ganho de peso for clinicamente indispensável, devem ser consideradas a prevenção, o tratamento específico do ganho de peso ou a farmacoterapia da obesidade, sem comprometer o controle da doença de base, em coordenação com o médico responsável por essa condição.

R87 · Deve ser considerado (metformina, agonistas do receptor de GLP-1 e troca de antipsicótico); Pode ser considerado (topiramato) · p. 184
No ganho de peso induzido por antipsicóticos, a metformina e os agonistas do receptor de GLP-1 com evidência específica nessa população devem ser considerados, e a troca para antipsicótico de melhor perfil metabólico, como o aripiprazol, deve ser considerada quando psiquiatricamente segura. O topiramato pode ser considerado como alternativa.

R88 · Recomendado · p. 184
O uso fora da bula de medicamentos para obesidade deve estar fundamentado em evidência clínica relevante, plausibilidade farmacológica, avaliação individual entre benefício e risco e ausência de alternativa aprovada adequada, com informação clara à pessoa e registro em prontuário, distinguindo-se a evidência científica da condição regulatória.

R89 · Deve ser considerado · p. 184
Associações farmacológicas com mecanismos complementares e eficácia e segurança diretamente demonstradas constituem estratégia estabelecida no tratamento da obesidade e devem ser consideradas quando houver indicação clínica, como resposta insuficiente à monoterapia, e evidência específica favorável à combinação.

R90 · Pode ser considerado · p. 185
Associações fora da bula sustentadas por ensaios clínicos randomizados podem ser consideradas quando a resposta à monoterapia for insuficiente, com racional farmacológico, avaliação de interações e monitoramento de segurança. Para associações sem estudo clínico específico, não há evidência suficiente para recomendação, e seu uso deve ser excepcional, individualizado, com racional farmacológico documentado e monitoramento.

R91 · Não recomendado · p. 185
Não é recomendada a associação de fármacos baseados em incretinas com mecanismos sobrepostos, como dois agonistas do receptor de GLP-1 ou a semaglutida associada à tirzepatida, fora de formulação estudada e aprovada, nem a utilização de associações vedadas pela legislação do país.

R92 · Pode ser considerado · p. 186
Preparações magistrais podem ser consideradas como forma legítima de individualização farmacoterapêutica quando realizadas por farmácia regularmente autorizada, segundo prescrição individualizada e em conformidade com as normas sanitárias e legais da jurisdição correspondente. Podem atender necessidades clínicas relacionadas à titulação, à dose mínima efetiva, a doses intermediárias, à forma farmacêutica ou a outras características não adequadamente contempladas pelas opções comercialmente disponíveis, respeitadas as restrições específicas aplicáveis a cada molécula.

R93 · Não recomendado · p. 187
Produtos falsificados, clandestinos, de origem ou composição não verificável, preparados fora das normas sanitárias aplicáveis ou comercializados sem a prescrição exigida não devem ser utilizados.

R94 · Recomendado · p. 187
Durante a farmacoterapia, especialmente com semaglutida, tirzepatida e outras terapias baseadas em incretinas, é recomendado o monitoramento clínico ativo da tolerabilidade gastrointestinal, da ingestão alimentar e hídrica, dos sinais de depleção de volume, da pressão arterial, dos sintomas biliares, pancreáticos e visuais, da hipoglicemia quando houver medicamentos concomitantes de risco e das consequências de grandes perdas de peso, incluindo

fadiga, queda de cabelo e perda de força ou função. Antes do início, devem ser investigadas as contraindicações, os medicamentos concomitantes, o planejamento reprodutivo e os procedimentos previstos, e o planejamento perioperatório deve ser compartilhado entre as equipes. A investigação laboratorial ou por imagem deve ser dirigida pelo risco e pelos sintomas.

R95 · Recomendado · p. 188
Durante o tratamento com terapias baseadas em incretinas, deve ser orientada ingestão hídrica adequada, programada ao longo do dia e não dependente apenas da percepção de sede, e devem ser avaliados os sinais de depleção de volume, sobretudo durante a titulação, diante de náusea, vômitos ou diarreia, no calor, no exercício e no jejum, em pessoas idosas, com doença renal ou em uso de diuréticos, inibidores do SGLT2 ou anti-hipertensivos. A função renal deve ser avaliada diante de perdas gastrointestinais ou sinais de depleção de volume. A orientação deve ser individualizada em pessoas que necessitam de controle hídrico.

R96 · Deve ser considerado · p. 188
Fadiga persistente, tontura ou hipotensão durante a farmacoterapia devem motivar a revisão da ingestão alimentar, proteica e hídrica, da velocidade da perda de peso, do sono, da pressão arterial em pé e deitado, da glicemia em pessoas com diabetes e dos medicamentos concomitantes, com redução dos anti-hipertensivos e diuréticos quando indicada, e investigação laboratorial dirigida pelo quadro clínico.

R97 · Não recomendado (exames rotineiros em pessoas sem antecedentes ou sintomas); Recomendado (anamnese das contraindicações) · p. 189
Na ausência de antecedentes ou sintomas específicos, não é recomendada a solicitação rotineira de calcitonina, ultrassonografia de tireoide, amilase, lipase, ultrassonografia de vesícula ou avaliação oftalmológica apenas para iniciar ou acompanhar o tratamento com semaglutida ou tirzepatida. Antes do início, devem ser investigadas a história pessoal e a familiar de carcinoma medular de tireoide e de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Os exames devem ser dirigidos pelo risco individual e pelos sintomas (Quadro 10.7).

R98 · Deve ser considerado · p. 189
A possibilidade de queda de cabelo deve ser discutida durante o acompanhamento da farmacoterapia, particularmente diante de grandes perdas de peso e em mulheres. Quando a queda for importante ou persistente, devem ser avaliadas a magnitude e a velocidade da perda de peso, a ingestão energética e proteica e outras causas de alopecia, com investigação laboratorial dirigida conforme o quadro clínico e o risco nutricional. Deficiências identificadas devem ser corrigidas, e queda persistente, localizada, inflamatória, cicatricial ou de padrão atípico deve motivar avaliação dermatológica. A queda de cabelo, isoladamente, não constitui indicação automática de interrupção de farmacoterapia eficaz. As opções de tratamento estão descritas na seção 10.31.

R99 · Pode ser considerado (aconselhamento e encaminhamento); Recomendado (preservação da massa magra, conforme capítulos 6 e 7 e 10.30) · p. 190
As alterações de volume facial, a flacidez cutânea e o excesso de pele associados a grandes perdas de peso devem ser discutidos no aconselhamento e interpretados como consequência da redução da adiposidade, e não como toxicidade de um medicamento. A preservação da massa magra com ingestão proteica adequada e treinamento resistido é recomendada, sem promessa de prevenção da flacidez. A avaliação por dermatologista ou cirurgião plástico pode ser considerada, de preferência após a estabilização do peso, quando as alterações causarem desconforto ou limitação relevantes; não há técnica estética específica estabelecida como padrão de cuidado após a perda de peso farmacológica.

R100 · Recomendado · p. 190
Medicamentos para perda de peso não devem ser utilizados na gestação e não são recomendados de rotina na lactação, situação em que a decisão deve ser individualizada por medicamento (capítulo 15). Em mulheres com potencial reprodutivo, devem ser discutidos o planejamento reprodutivo, a contracepção eficaz, o período de suspensão antes da concepção e as interações com contraceptivos orais.

R101 · Deve ser considerado · p. 191
A setmelanotida deve ser considerada nas formas genéticas e sindrômicas de obesidade para as quais é aprovada, após confirmação diagnóstica em centro de referência, nos países em que está disponível.

R102 · Recomendado · p. 191
Antes de prescrever e a cada mudança do tratamento, é recomendado revisar toda a medicação em uso. A sibutramina não deve ser associada a outros fármacos de ação central para redução de peso ou para transtornos psiquiátricos, como lisdexanfetamina, bupropiona e naltrexona-bupropiona, nem a outros serotoninérgicos; sibutramina, bupropiona, fentermina, anfepramona e lisdexanfetamina não devem ser usadas com inibidores

da monoamina oxidase; a associação de lisdexanfetamina e bupropiona deve ser evitada ou, se imprescindível, conduzida com dose baixa, titulação lenta e monitoramento; e a naltrexona-bupropiona não deve ser usada com opioides.

R103 · Recomendado · p. 192
Ao prescrever topiramato ou fentermina-topiramato, é recomendado orientar a pessoa a suspender o fármaco e procurar atendimento oftalmológico urgente diante de dor ocular, visão turva súbita ou redução da acuidade visual, sobretudo no primeiro mês. Fentermina, anfepramona e fentermina-topiramato não devem ser usadas no glaucoma, e a sibutramina deve ser evitada no glaucoma de ângulo fechado.

CAPÍTULO 11 --- MICRONUTRIENTES, SUPLEMENTAÇÃO E SAÚDE HORMONAL

R104 · Recomendado · p. 201
Hormônios não devem ser utilizados como tratamento da obesidade na ausência de indicação hormonal específica. As alterações hormonais associadas à obesidade devem ser interpretadas considerando que muitas são funcionais e reversíveis com a perda de peso, e a redução da adiposidade e a reavaliação hormonal devem ser priorizadas antes de se estabelecer indicação de reposição, salvo quando houver indicação hormonal independente claramente definida.

R105 · Recomendado · p. 201
O hipotireoidismo manifesto deve ser tratado na pessoa com obesidade como em qualquer outra pessoa. A elevação discreta do TSH não deve ser tratada com o objetivo de reduzir o peso, e a decisão de tratar o hipotireoidismo subclínico deve seguir as diretrizes de tireoide.

R106 · Recomendado · p. 202
Em homens com obesidade e redução de testosterona compatível com hipogonadismo funcional associado à obesidade, sem causa orgânica independente identificada, a redução da adiposidade deve constituir a intervenção inicial. A testosterona deve ser reservada aos casos de hipogonadismo confirmado por sintomas e sinais compatíveis e por concentrações inequívoca e consistentemente baixas em amostras matinais repetidas, após investigação etiológica adequada. Não deve ser utilizada como tratamento da obesidade nem com a finalidade de melhorar o controle glicêmico e, quando indicada, deve seguir as contraindicações e o monitoramento das diretrizes específicas.

R107 · Recomendado (estilo de vida); Deve ser considerado (metformina com IMC de 25 kg/m² ou mais); medicamentos antiobesidade e cirurgia conforme as recomendações gerais dos capítulos 10 e 13, sem força própria nesta recomendação · p. 202
Em mulheres com síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP) e excesso de peso, a intervenção no estilo de vida é recomendada, e a metformina deve ser considerada em adultas com IMC de 25 kg/m² ou mais para benefícios antropométricos e metabólicos. Os medicamentos antiobesidade e a cirurgia metabólica e bariátrica seguem as indicações e as forças das recomendações gerais (capítulos 10 e 13), com contracepção eficaz quando houver possibilidade de gestação e atenção à rápida recuperação da fertilidade após perda de peso importante.

R108 · Recomendado · p. 203
A terapia hormonal da menopausa não deve ser utilizada com o objetivo de reduzir o peso e não deve ser evitada por receio de ganho de peso; sua indicação segue as diretrizes de menopausa. Na mulher de meia-idade, a avaliação deve incluir a cintura, a composição corporal, a força e a saúde óssea, além do peso.

R109 · Não recomendado · p. 203
Não é recomendado utilizar hormônios ou terapias hormonais sem indicação própria com a finalidade de tratar obesidade ou promover perda de peso — incluindo hormônio tireoidiano em pessoas eutireoidianas, gonadotrofina coriônica humana, hormônio de crescimento, desidroepiandrosterona, esteroides anabolizantes, implantes hormonais com finalidade estética ou de desempenho e estrogênio.

R110 · Deve ser considerado · p. 204
Durante a perda de peso, a saúde óssea deve ser considerada nas pessoas de maior risco — idosas, na pós-menopausa, frágeis, com grandes perdas de peso ou após cirurgia bariátrica —, com treinamento resistido e de impacto, ingestão adequada de proteína, cálcio e vitamina D e avaliação do risco de fratura.

R111 · Recomendado (não dosar rotineiramente e não usar para perder peso); Pode ser considerado (suplementação empírica no pré-diabetes de alto risco) · p. 204
A vitamina D não deve ser dosada rotineiramente apenas em razão da obesidade e não deve ser utilizada para perder peso. A deficiência documentada deve ser tratada. Em pessoas com pré-diabetes de alto risco, a

suplementação empírica pode ser considerada como adjuvante da mudança no estilo de vida, reconhecendo que a possível modificação do efeito pelo IMC é exploratória.

R112 · Deve ser considerado · p. 205
Em pessoas em uso prolongado de metformina, a dosagem periódica de vitamina B12 deve ser considerada, especialmente na presença de anemia, neuropatia periférica ou outros fatores de risco de deficiência.

R113 · Deve ser considerado (suplementação dirigida); Recomendado (multivitamínico com orlistate) · p. 205
Durante a farmacoterapia de alta eficácia e as dietas restritivas, o risco de deficiências de micronutrientes deve ser avaliado, com suplementação dirigida ou multivitamínico em dose habitual nas pessoas com ingestão persistentemente muito baixa, dieta de baixa qualidade, intolerância gastrointestinal prolongada ou outros fatores de risco. Com o orlistate, o multivitamínico com vitaminas lipossolúveis é recomendado.

R114 · Deve ser considerado (reposição empírica nas situações de risco); Recomendado (tratamento imediato diante de suspeita clínica) · p. 205
Na presença de vômitos persistentes ou ingestão muito reduzida por período prolongado durante a farmacoterapia, a reposição empírica de tiamina deve ser considerada. Diante de suspeita clínica de encefalopatia de Wernicke, a tiamina deve ser administrada imediatamente por via parenteral, sem aguardar a confirmação laboratorial.

R115 · Recomendado · p. 206
Mulheres com obesidade que planejam gestação devem receber pelo menos 0,4 mg de ácido fólico por dia desde antes da concepção. Doses maiores devem seguir a avaliação obstétrica dos fatores individuais de risco.

R116 · Não recomendado · p. 206
Não é recomendado o uso de vitaminas, minerais, suplementos alimentares, fitoterápicos, "termogênicos" ou fórmulas contendo combinações de substâncias sem eficácia e segurança demonstradas para o tratamento da obesidade, nem de combinações de hormônios ou micronutrientes destinadas a "reprogramar" o metabolismo ou o ponto de ajuste do peso. Produtos de origem ou composição não verificável não devem ser utilizados. Esta recomendação não se refere às associações farmacológicas cientificamente fundamentadas nem às preparações magistrais regulamentadas discutidas no capítulo 10 (R89 a R92).

CAPÍTULO 12 --- PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS

R117 · Pode ser considerado · p. 212
A gastroplastia endoscópica, associada ao tratamento longitudinal da obesidade, pode ser considerada em adultos com obesidade que necessitem de redução clinicamente relevante da adiposidade e prefiram intervenção endoscópica, como alternativa ou complemento à farmacoterapia, e em pessoas com indicação cirúrgica que não desejam ou não podem ser operadas. A evidência randomizada mais robusta provém de pessoas com IMC de 30 a 40 kg/m².

R118 · Pode ser considerado · p. 213
O balão intragástrico pode ser considerado em adultos com obesidade, associado ao tratamento contínuo, como intervenção temporária, em pessoas com restrição à cirurgia e como preparo pré-operatório na obesidade grave, desde que a pessoa seja informada da recuperação de peso frequente após a retirada e haja plano de manutenção.

R119 · Recomendado · p. 213
Após a retirada do balão intragástrico e durante o acompanhamento após a gastroplastia endoscópica, é recomendado plano de manutenção, com reavaliação periódica e consideração da farmacoterapia diante de recuperação de peso ou de resposta insuficiente.

R120 · Pode ser considerado · p. 214
A redução endoscópica da anastomose pode ser considerada em pessoas com recuperação de peso após o bypass gástrico em Y de Roux e anastomose gastrojejunal dilatada, como parte do tratamento da recorrência de peso.

R121 · Recomendado (realização por equipe habilitada, com dispositivos registrados e acompanhamento); Não recomendado (técnicas investigacionais fora de pesquisa) · p. 214
Procedimentos endoscópicos bariátricos devem ser realizados por médico habilitado em endoscopia, em estrutura adequada, com dispositivos registrados na ANVISA, avaliação clínica e nutricional prévia, orientação sobre os sinais de alarme e acompanhamento durante todo o período de tratamento. Técnicas endoscópicas investigacionais, sem evidência clínica suficiente ou sem autorização regulatória aplicável, não devem ser utilizadas como tratamento rotineiro fora de protocolos de pesquisa.

CAPÍTULO 13 --- CIRURGIA METABÓLICA E BARIÁTRICA

R122 · Recomendado (IMC de 35 kg/m² ou mais; no Brasil, com IMC de 35 a 39,9 kg/m², na presença de doença agravada pela obesidade); Pode ser considerado (IMC de 30 a 34,9 kg/m² em condições selecionadas) · p. 222
A cirurgia metabólica e bariátrica é recomendada para adultos com IMC de 35 kg/m² ou mais, independentemente da presença ou da gravidade das complicações da obesidade, e pode ser considerada com IMC de 30 a 34,9 kg/m² na presença de doença metabólica ou de outras condições clínicas em que o benefício esperado supere os riscos, respeitada a regulamentação vigente em cada país.

R123 · Recomendado · p. 222
A indicação da cirurgia não deve depender de sucessivos insucessos prévios de outras modalidades, e a terapia nutricional, a atividade física, a intervenção comportamental e a farmacoterapia não devem ser utilizadas como requisito para retardar a cirurgia indicada.

R124 · Recomendado (técnicas primárias e preferência do bypass no refluxo); Não recomendado (banda gástrica) · p. 222
O bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical são as técnicas primárias recomendadas, com escolha individualizada. Na presença de doença do refluxo gastroesofágico clinicamente relevante, especialmente com esofagite ou refluxo objetivamente documentado, o bypass deve ser preferido, salvo contraindicação ou fatores individuais que favoreçam outra técnica. A banda gástrica ajustável não é recomendada.

R125 · Recomendado · p. 223
A avaliação pré-operatória deve ser multiprofissional e incluir as complicações da obesidade, o estado nutricional e os micronutrientes, a saúde mental, o comportamento alimentar, o uso de álcool e de outras substâncias e o planejamento reprodutivo; condições como uso ativo de substâncias, transtornos psiquiátricos descompensados e transtornos alimentares devem ser tratadas e estabilizadas, e não constituem exclusão automática.

R126 · Recomendado · p. 223
Após a cirurgia, é recomendada suplementação permanente de micronutrientes adequada à técnica, com monitoramento laboratorial periódico e permanente, tratamento das deficiências identificadas e prevenção da perda óssea com cálcio, vitamina D, ingestão proteica, treinamento resistido e avaliação do risco de fratura.

R127 · Recomendado · p. 224
O uso de álcool e de outras substâncias e a saúde mental devem ser avaliados antes e periodicamente após a cirurgia, por toda a vida, com orientação sobre o risco aumentado de transtorno por uso de álcool, particularmente após o bypass gástrico, e atenção ao risco de autolesão.

R128 · Deve ser considerado (farmacoterapia); Recomendado (identificação precoce e acompanhamento) · p. 224
A recorrência de peso e a resposta insuficiente após a cirurgia devem ser identificadas precocemente, descritas como porcentagem da perda máxima recuperada e tratadas sem culpabilização da pessoa, com intensificação do acompanhamento, investigação de causas anatômicas quando indicada e farmacoterapia, que deve ser considerada sem aguardar a perda de todo o benefício obtido.

R129 · Deve ser considerado · p. 225
No diabetes tipo 2 persistente ou recorrente após a cirurgia, o tratamento deve ser individualizado conforme a evidência contemporânea em diabetes e obesidade, e os agonistas do receptor de GLP-1 devem ser considerados, sem prejuízo de outras classes com indicação cardiorrenal específica.

R130 · Recomendado · p. 225
Pessoas submetidas à cirurgia metabólica e bariátrica devem ter acompanhamento clínico permanente, que inclua peso, complicações, micronutrientes, saúde óssea, saúde mental, comportamento alimentar e planejamento reprodutivo, com orientação para evitar a gestação durante a fase de perda de peso rápida, em geral nos primeiros 12 a 18 meses após a cirurgia, com planejamento individualizado e contracepção eficaz nesse período. Dor abdominal aguda, intensa ou recorrente após o bypass gástrico deve motivar avaliação urgente de complicações cirúrgicas, particularmente hérnia interna e obstrução, mesmo anos após o procedimento.

CAPÍTULO 14 --- OBESIDADE NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

R131 · Recomendado · p. 231
O diagnóstico da obesidade em crianças e adolescentes deve utilizar o IMC ajustado para a idade e o sexo segundo as curvas da Organização Mundial da Saúde, com obesidade definida por escore-z acima de +2 entre cinco e 19 anos; na obesidade grave, o IMC deve ser expresso como porcentagem do percentil 95 ou avaliado pelas curvas

estendidas, para graduar a gravidade.

R132 · Recomendado (avaliação das complicações); Deve ser considerado (investigação genética nas situações indicadas) · p. 231
A avaliação de crianças e adolescentes com obesidade deve incluir a pesquisa das complicações cardiometabólicas, hepáticas, respiratórias, ortopédicas e psicossociais, do comportamento alimentar e do sono, e a investigação genética deve ser considerada na obesidade grave de início antes dos cinco anos, sobretudo com hiperfagia ou história familiar sugestiva.

R133 · Recomendado · p. 232
A intervenção comportamental multicomponente e centrada na família, abordando alimentação, atividade física, sono, tempo de tela e saúde mental, é recomendada para todas as crianças e adolescentes com obesidade, com intensidade proporcional à gravidade e sem constituir requisito para o acesso às demais modalidades.

R134 · Deve ser considerado · p. 232
Em adolescentes de 12 anos ou mais com obesidade, a farmacoterapia associada à intervenção comportamental deve ser considerada como tratamento de longo prazo, respeitando as faixas etárias aprovadas em bula, sem exigir sucessivos insucessos prévios, com preferência pelas terapias de maior eficácia demonstrada em ensaios pediátricos e acompanhamento longitudinal da estatura, da velocidade de crescimento, da maturação puberal, da saúde mental e do comportamento alimentar, com rastreamento ativo de transtornos alimentares.

R135 · Não recomendado (menores de dez anos com obesidade comum); Pode ser considerado (dez e 11 anos, em caráter excepcional) · p. 232
Em crianças menores de dez anos com obesidade comum, a farmacoterapia não é recomendada, em alinhamento à Organização Mundial da Saúde; nas formas monogênicas e sindrômicas, a setmelanotida segue as indicações aprovadas (R101). Em crianças de dez e 11 anos com obesidade grave e complicações, a farmacoterapia pode ser considerada em caráter excepcional, por equipe especializada, após programa multimodal supervisionado sem resposta suficiente, associada à intervenção comportamental, conforme a aprovação regulatória vigente e com cautela pela experiência limitada.

R136 · Deve ser considerado · p. 233
Em adolescentes com obesidade classe 3, ou classe 2 com complicações, a cirurgia metabólica e bariátrica deve ser considerada em centro com experiência pediátrica, respeitando a regulamentação vigente em cada país, sem exclusão automática pelo estádio puberal, e com acompanhamento multiprofissional de longo prazo.

R137 · Recomendado · p. 233
As decisões terapêuticas em crianças e adolescentes devem envolver a permissão dos responsáveis e o assentimento da criança ou do adolescente, e a transição para o cuidado adulto deve ser planejada com antecedência, com preparo para o autocuidado e transferência ativa das informações clínicas.

CAPÍTULO 15 --- GINECOLOGIA, SAÚDE DA MULHER E OBESIDADE

R138 · Recomendado · p. 248
É recomendado incorporar à avaliação da mulher em tratamento da obesidade a história ginecológica e reprodutiva pertinente à idade, aos sintomas, aos fatores de risco, aos medicamentos em uso e às preferências, incluindo, conforme o caso, padrão de sangramento, contracepção e planejamento reprodutivo, sinais de hiperandrogenismo, estágio reprodutivo, sintomas vasomotores e sono, terapia hormonal em uso, assoalho pélvico, função sexual e rastreamentos (Quadro 15.1), com exames complementares e encaminhamento especializado quando clinicamente indicados.

R139 · Recomendado · p. 248
Na mulher com possibilidade de gestação em farmacoterapia para obesidade com medicamento que não deve ser utilizado na gestação, é recomendado oferecer aconselhamento e contracepção eficaz, em decisão compartilhada, com preferência pelos métodos de longa duração. A contracepção hormonal combinada deve seguir os critérios de elegibilidade (categoria 2 com IMC de 30 a 34,9 kg/m² e categoria 3 com 35 kg/m² ou mais pelos critérios britânicos), deve ser evitada na presença de outros fatores de risco tromboembólico e, quando usada, deve preferir levonorgestrel ou noretisterona com até 30 μg de etinilestradiol.

R140 · Recomendado · p. 249
Na mulher que usa tirzepatida e contraceptivo oral, é recomendado trocar para método não oral ou associar método de barreira por quatro semanas após o início e por quatro semanas após cada aumento de dose. Há divergência entre autoridades regulatórias quanto a essa precaução, e esta diretriz adota a abordagem mais conservadora. Com

semaglutida, liraglutida, dulaglutida e exenatida, a barreira adicional não é necessária. Vômitos ou diarreia intensos durante qualquer incretina devem seguir as regras de pílula esquecida.

R141 · Recomendado · p. 250
É recomendado suspender a semaglutida pelo menos dois meses e a tirzepatida pelo menos um mês antes de uma gestação planejada, conforme as bulas brasileiras e as informações europeias dos produtos, em razão da meia-vida de cada fármaco. Diante de exposição inadvertida no início da gestação, o medicamento deve ser suspenso e o pré-natal seguido como habitual, sem que a exposição, isoladamente, justifique interrupção ou rastreamento adicional. Na amamentação, os medicamentos para obesidade não são recomendados de rotina, e a decisão deve ser individualizada por medicamento: as bulas brasileira e europeia da semaglutida orientam não usar, e a bula brasileira da tirzepatida admite o uso quando o benefício potencial para a mãe justificar o risco para o lactente.

R142 · Pode ser considerado · p. 250
Na SOMP com obesidade, as terapias baseadas em incretinas podem ser consideradas segundo as indicações gerais do capítulo 10, para benefício ponderal e metabólico, com contracepção eficaz quando houver possibilidade de gestação. Não devem ser usadas como tratamento de infertilidade fora de pesquisa.

R143 · Recomendado · p. 251
Na mulher com obesidade e sangramento uterino anormal na pré-menopausa ou na perimenopausa, o limiar para amostragem endometrial deve ser baixo, em especial com idade de 45 anos ou mais, peso de 90 kg ou mais, anovulação crônica ou falha do tratamento. A anovulação crônica deve receber proteção endometrial com progestagênio, preferencialmente o DIU de levonorgestrel 52 mg.

R144 · Recomendado · p. 251
Na mulher com obesidade e sangramento na pós-menopausa, é recomendada ultrassonografia transvaginal associada a biópsia endometrial, independentemente da espessura. A visualização incompleta do endométrio indica biópsia ou histeroscopia.

R145 · Deve ser considerado · p. 251
Se ocorrer sangramento uterino durante o uso de terapias baseadas em incretinas, ele não deve ser automaticamente atribuído ao medicamento e deve ser investigado segundo a fase reprodutiva e os fatores de risco da mulher. Em usuárias de terapia hormonal ou de DIU hormonal, a possibilidade de sangramento pode ser mencionada no aconselhamento, sem que se presuma relação causal.

R146 · Deve ser considerado · p. 252
A perimenopausa deve ser considerada janela de intervenção, com avaliação da cintura e, quando disponível, da composição corporal, do perfil lipídico e glicêmico, dos sintomas vasomotores e do sono. A insônia crônica deve ser tratada primeiro com intervenções não farmacológicas, em especial a terapia cognitivo-comportamental para insônia.

R147 · Recomendado · p. 252
Quando a terapia hormonal da menopausa for indicada na mulher com obesidade, é recomendado preferir o estradiol transdérmico, associado à progesterona micronizada ou à didrogesterona quando houver útero, e evitar o estrogênio oral com IMC acima de 30 kg/m² ou outros fatores de risco tromboembólico, bem como os progestagênios derivados do norpregnano. A dose de progestagênio deve garantir a proteção endometrial, considerando o DIU de levonorgestrel 52 mg ou a progesterona micronizada em dose maior.

R148 · Deve ser considerado (estrogênio transdérmico e proteção endometrial não dependente da absorção gastrointestinal); Pode ser considerado (ajuste temporário da dose do progestagênio ou da progesterona por via oral) · p. 253
Na mulher em terapia hormonal que inicia semaglutida ou tirzepatida, deve ser considerado manter ou adotar o estrogênio por via transdérmica e, para a proteção endometrial, preferir uma estratégia não dependente da absorção gastrointestinal, particularmente o DIU de levonorgestrel 52 mg. Quando o progestagênio ou a progesterona por via oral for mantido, pode ser considerado ajuste temporário da dose, conforme a orientação pragmática da British Menopause Society, reconhecendo-se a ausência de estudos clínicos diretos. A terapia hormonal indicada não deve ser suspensa por causa da incretina.

R149 · Recomendado · p. 253
No sangramento não programado em terapia hormonal, segundo a estratificação da diretriz britânica conjunta, o IMC de 40 kg/m² ou mais deve ser tratado como fator maior, com avaliação endometrial sem período de ajuste, e o IMC de 30 a 39 kg/m² como fator menor. Endométrio de até 4 mm na terapia contínua ou de até 7 mm na sequencial, totalmente visualizado, permite tranquilizar. Na mulher com IMC de 30 kg/m² ou mais, o ajuste deve preferir o

DIU de levonorgestrel 52 mg ou a progesterona micronizada em dose maior, sem troca para estrogênio oral.

R150 · Recomendado (exercício e proteína); Deve ser considerado (monitorização e revisão de dose) · p. 254
Na mulher na pós-menopausa em perda de peso, especialmente com terapias de alta eficácia, é recomendado associar treinamento resistido e ingestão proteica adequada (capítulo 6), evitar restrição calórica intensa e monitorar força e função. A dose do medicamento deve ser revista quando a ingestão alimentar se mantiver muito reduzida de forma persistente.

R151 · Pode ser considerado (avaliação e testosterona no transtorno do desejo); Não recomendado (testosterona para peso) · p. 254
Pode ser considerado avaliar a função sexual antes e durante a farmacoterapia da obesidade, com instrumento validado. A testosterona transdérmica pode ser considerada apenas no transtorno do desejo sexual hipoativo na pós-menopausa, após avaliação adequada, e não deve ser usada com finalidade de perda de peso ou de mudança da composição corporal.

R152 · Recomendado · p. 255
Na mulher na transição menopausal e na pós-menopausa, é recomendado avaliar a circunferência da cintura e, quando disponível, a composição corporal independentemente do IMC, reconhecendo a obesidade central com IMC normal como condição de risco cardiometabólico.

R153 · Recomendado · p. 255
Na avaliação da mulher com obesidade, é recomendado registrar os antecedentes que modificam o risco cardiovascular, como menopausa prematura ou precoce, insuficiência ovariana prematura, pré-eclâmpsia e outras doenças hipertensivas da gestação, diabetes gestacional e SOMP, e considerá-los na estratificação do risco e na intensidade do tratamento.

R154 · Recomendado (critérios gerais de indicação, treinamento resistido e ingestão proteica adequada); Deve ser considerado (monitorização específica da composição corporal, da força e do risco de fratura) · p. 256
Na mulher na peri e na pós-menopausa, o tratamento da obesidade deve seguir os critérios gerais de indicação desta diretriz, com o objetivo de reduzir a adiposidade visceral e o risco cardiometabólico preservando músculo, força, osso, função e qualidade de vida. A farmacoterapia de alta eficácia deve ser associada a treinamento resistido, ingestão proteica adequada e monitorização da composição corporal, da força e do risco de fratura, e a terapia hormonal não deve ser iniciada com a finalidade de potencializar a perda de peso.

R155 · Recomendado · p. 256
Na insuficiência ovariana prematura e na menopausa precoce, a terapia hormonal deve ser considerada até a idade habitual da menopausa, por indicação própria de reposição, e não como tratamento da obesidade; na mulher com obesidade, deve ser preferida a via transdérmica, e devem ser monitorados ao menos anualmente a pressão arterial, o peso e a circunferência da cintura.

R156 · Recomendado · p. 257
Na mulher em idade reprodutiva com obesidade, o planejamento reprodutivo deve integrar o tratamento: a perda de peso antes da concepção deve ser individualizada, sem adiar indefinidamente o tratamento de infertilidade; o ganho de peso gestacional deve ser acompanhado segundo o IMC pré-gestacional, por referências apropriadas à população (no Brasil, as curvas brasileiras descritas no texto); e o pós-parto deve incluir intervenção sobre alimentação e atividade física com automonitoramento.

CAPÍTULO 16 --- OBESIDADE, CÂNCER E SAÚDE ONCOLÓGICA

R157 · Recomendado · p. 265
É recomendado reconhecer a obesidade como fator de risco para pelo menos 13 tipos de câncer e incluir essa informação na comunicação de risco e nas estratégias de prevenção da pessoa com obesidade.

R158 · Não recomendado (indicação com finalidade exclusiva de prevenção oncológica) · p. 265
A farmacoterapia e a cirurgia da obesidade não devem ser indicadas com a finalidade exclusiva de prevenção oncológica. A redução potencial do risco de câncer pode ser apresentada como benefício plausível do tratamento indicado pelos critérios gerais, mais consistente após a cirurgia metabólica e bariátrica, sem ser prometida como efeito demonstrado.

R159 · Deve ser considerado · p. 266
As terapias baseadas em incretinas podem ser utilizadas segundo os critérios gerais desta diretriz, não havendo atualmente evidência de aumento do risco global de câncer, respeitadas as contraindicações e advertências da bula

vigente em cada país quanto à história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Na pessoa com história de câncer, a indicação deve ser coordenada com a equipe oncológica.

R160 · Recomendado · p. 266
É recomendado que a pessoa com obesidade participe dos programas de rastreamento oncológico indicados para sua idade e seu risco, sem rastreamento adicional baseado apenas no IMC, com verificação ativa da adesão e com serviços dotados de equipamentos adequados e livres de estigma.

R161 · Recomendado · p. 267
Na pessoa com obesidade em tratamento oncológico ativo, é recomendado avaliar o estado nutricional e a massa muscular independentemente do IMC, distinguir a perda de peso involuntária da perda planejada, priorizar a ingestão proteica adequada e o exercício aeróbico e resistido, e individualizar, com a equipe oncológica, a decisão sobre a perda de peso intencional, que não deve ser recomendada de rotina durante o tratamento.

R162 · Deve ser considerado · p. 267
Na pessoa que recebe tratamento oncológico associado a ganho de peso ou a piora da composição corporal, como a privação androgênica, os glicocorticoides e a quimioterapia, deve ser considerado o monitoramento do peso, da cintura, da composição corporal e do risco cardiometabólico, com intervenção precoce.

R163 · Recomendado · p. 268
Após o término do tratamento oncológico, é recomendado tratar a obesidade segundo os critérios gerais desta diretriz, com intervenção no estilo de vida, exercício aeróbico e resistido e, quando indicadas, farmacoterapia ou cirurgia, em coordenação com a equipe oncológica e com ênfase na preservação da massa muscular e da função, sem que a redução da recorrência ou da mortalidade oncológica tenha sido demonstrada.

R164 · Recomendado · p. 268
Na pessoa com obesidade que recebe quimioterapia, é recomendado calcular a dose pelo peso corporal real, com dose plena, especialmente quando o objetivo é curativo, sem limitação arbitrária da superfície corporal e sem reduções empíricas, manejando as toxicidades como nas demais pessoas.

R165 · Deve ser considerado · p. 269
Na pessoa com obesidade e história de câncer, não há evidência que sustente um intervalo universal obrigatório livre de doença antes da cirurgia metabólica e bariátrica. A indicação deve seguir os critérios gerais desta diretriz, e o momento deve ser individualizado em decisão multidisciplinar com a equipe oncológica, considerando o tipo de câncer, o risco de recidiva, a expectativa de vida e as interações com o tratamento oncológico.

CAPÍTULO 17 --- POPULAÇÕES ESPECIAIS

R166 · Recomendado · p. 273
Em pessoas idosas com obesidade, o tratamento deve incluir a avaliação da força, da função e da composição corporal, e toda intervenção de perda de peso deve ser associada a treinamento resistido e ingestão proteica adequada, com o objetivo de preservar a função e a independência; a idade, por si só, não deve excluir a farmacoterapia ou a cirurgia.

R167 · Recomendado · p. 274
A gestação após a cirurgia metabólica e bariátrica deve ser planejada, evitada na fase de perda de peso rápida, acompanhada com suplementação nutricional adequada e vigilância do crescimento fetal, e, após técnicas com componente disabsortivo, devem ser discutidos métodos contraceptivos não orais.

R168 · Recomendado (integração do cuidado e acesso ao tratamento); Deve ser considerado (metformina no ganho induzido por antipsicóticos) · p. 274
Em pessoas com doença mental grave, o tratamento da obesidade deve ser integrado ao cuidado psiquiátrico, com consideração do impacto metabólico na escolha dos psicofármacos; a metformina deve ser considerada no ganho de peso induzido por antipsicóticos, e a farmacoterapia antiobesidade e a cirurgia não devem ser negadas pela presença de doença mental estável.

R169 · Deve ser considerado · p. 274
Na avaliação de pessoas de ascendência asiática, deve ser considerado risco metabólico aumentado a partir de IMC de 23 kg/m², e, em todas as origens étnicas, a indicação de tratamento deve basear-se no conjunto da adiposidade central, das complicações e do risco, e não apenas no IMC.

R170 · Recomendado · p. 275

Em pessoas vivendo com HIV, o peso e o perfil metabólico devem ser monitorados após o início ou a troca da terapia antirretroviral, especialmente com inibidores da integrase e tenofovir alafenamida, e o tratamento da obesidade deve seguir as recomendações gerais em decisão compartilhada com o infectologista.

R171 · Recomendado · p. 275
Os serviços de saúde devem ser acessíveis e livres de estigma, com linguagem centrada na pessoa, equipamentos adequados e programas adaptados para pessoas com deficiência, e as desigualdades de acesso ao tratamento devem ser consideradas no planejamento do cuidado.

CAPÍTULO 18 --- MANUTENÇÃO E RECORRÊNCIA

R172 · Recomendado · p. 278
O tratamento da obesidade deve ser planejado como cuidado contínuo, com plano de manutenção definido antes do fim da fase de perda de peso, e a farmacoterapia eficaz e bem tolerada deve ser mantida em longo prazo, em dose individualizada que preserve os resultados, porque a interrupção leva à recuperação de grande parte do peso e à regressão dos benefícios cardiometabólicos.

R173 · Recomendado · p. 279
Na fase de manutenção, é recomendado acompanhamento regular, com autopesagem frequente, atividade física em volume compatível com a manutenção do peso e com a capacidade individual, incluindo treinamento resistido e cuidado com a alimentação, o sono, a saúde mental e o comportamento alimentar, associado à continuidade da modalidade que produziu a perda.

R174 · Recomendado · p. 279
A persistência no tratamento deve ser discutida desde o início, com abordagem das barreiras de custo, acesso e tolerabilidade, e, quando a farmacoterapia for interrompida, as demais medidas devem ser intensificadas e o peso monitorado de perto.

R175 · Recomendado (identificação precoce, abordagem sem culpabilização e intensificação do tratamento); Deve ser considerado (estratégias específicas de retomada, troca ou associação de modalidades) · p. 280
A recorrência de peso deve ser identificada precocemente e tratada sem culpabilização da pessoa, com investigação das causas e intensificação do tratamento, incluindo a retomada, o ajuste ou a troca da farmacoterapia, a associação de modalidades e, quando indicados, os procedimentos endoscópicos ou a cirurgia, sem aguardar a perda de todo o benefício obtido.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade como doença crônica e desafio global de saúde

A obesidade é uma doença crônica, complexa, multifatorial, heterogênea e recorrente[1]. Ela resulta da interação dinâmica entre mecanismos biológicos, neuroendócrinos, metabólicos e genéticos e fatores ambientais, comportamentais, psicológicos e sociais. Sua compreensão contemporânea ultrapassa o modelo simplificado segundo o qual o excesso de peso decorreria exclusivamente de um desequilíbrio voluntário entre ingestão e gasto energético. A regulação do peso corporal envolve sistemas fisiológicos integrados de controle da ingestão alimentar, da fome, da saciedade, da recompensa, do armazenamento energético e do gasto metabólico. Esses sistemas apresentam grande variabilidade individual e influenciam tanto o desenvolvimento da obesidade quanto a resposta ao tratamento e a tendência à recuperação ponderal[2].

A magnitude epidemiológica da doença tornou a obesidade um dos principais desafios médicos e sanitários do século XXI. Em 2024, aproximadamente 1,1 bilhão de pessoas viviam com obesidade no mundo, o equivalente a uma em cada sete[3]. Entre os adultos, cerca de 2,6 bilhões apresentavam excesso de peso, correspondendo a 45% da população adulta mundial, e aproximadamente 940 milhões viviam com obesidade, o que corresponde a 16% dos adultos[3]. A prevalência de obesidade em adultos mais que duplicou desde 1990, e a de adolescentes quadruplicou no mesmo período, de modo que cerca de 170 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos já vivem com a doença[3,4].

As projeções indicam que esse processo ainda está em expansão. Estima-se que o número de adultos com obesidade passe de 524 milhões em 2010 para aproximadamente 1,13 bilhão em 2030[5]. No mesmo período, o número de adultos com obesidade grau II ou superior deve passar de 157 milhões para 385 milhões[5]. Caso as tendências atuais persistam, cerca de 3,8 bilhões de adultos, aproximadamente 60% da população adulta mundial, apresentarão excesso de peso ou obesidade em 2050[6]. Essa evolução terá implicações clínicas, sociais e econômicas profundas, sobretudo em países cujos sistemas de saúde têm capacidade limitada para o diagnóstico, o tratamento continuado e a prevenção das complicações.

A distribuição mundial da doença também se modificou. A obesidade deixou de ser um fenômeno predominantemente associado a países de alta renda. Seu crescimento é especialmente acelerado em regiões de baixa e média renda da Ásia, da África e do Mediterrâneo Oriental, onde coexistem transformações dos sistemas alimentares, urbanização, redução da atividade física, desigualdades socioeconômicas e menor disponibilidade de tratamento estruturado[4,5]. As Américas apresentam as maiores prevalências de excesso de peso do mundo, que alcançam 68% dos adultos[3]. O Brasil acompanha essa tendência[7]: entre os adultos das capitais, a obesidade atinge 25,7% e o excesso de peso, 62,6%, e a prevalência de obesidade aumentou 118% desde 2006.

A dimensão desse fenômeno torna inadequada qualquer abordagem que considere a obesidade exclusivamente um problema de peso. Trata-se de uma doença capaz de modificar o risco de múltiplas condições clínicas, comprometer a função, reduzir a qualidade de vida, aumentar a incapacidade, elevar a utilização dos sistemas de saúde e influenciar a mortalidade e a expectativa de vida.

Essa magnitude foi reconhecida em 2026 pela Comissão do The Lancet sobre ameaças globais à saúde no século XXI. Ao avaliar os riscos com potencial de comprometer a saúde e a estabilidade das sociedades até 2100, a comissão incluiu a obesidade entre as 17 ameaças catastróficas à saúde global, ao lado de riscos como as mudanças climáticas, a resistência antimicrobiana, os conflitos armados, o conflito nuclear e o uso malicioso da inteligência artificial, e estimou que políticas de redução do risco de

obesidade poderiam evitar cerca de 23 bilhões de anos de vida ajustados por incapacidade até 2100[8].

1.2 Aumento da expectativa de vida, envelhecimento populacional e obesidade

A expansão mundial da obesidade ocorre paralelamente a uma das mais importantes transformações demográficas da história contemporânea: o aumento da expectativa de vida e o rápido envelhecimento da população.

Em 2023, a expectativa de vida global ao nascer alcançou 73,3 anos, retornando a valores próximos aos observados antes da pandemia de COVID-19[9]. A expectativa de vida saudável, entretanto, foi de 62,8 anos[9]. Em escala global, portanto, mais de uma década de vida é vivida, em média, na presença de doenças crônicas, limitações ou incapacidade. Essa diferença é particularmente relevante para a medicina da obesidade.

Em 2021, cerca de 761 milhões de pessoas tinham 65 anos ou mais[10]. Até 2050, esse número deverá ultrapassar 1,6 bilhão, aproximando-se de uma em cada seis pessoas no planeta[10]. Dessa forma, a obesidade passa a atuar durante um período progressivamente maior da vida e sobre populações que, por sua estrutura etária, são mais vulneráveis a doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, doença renal, doença hepática metabólica, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite, câncer, redução da mobilidade, sarcopenia e perda funcional.

A convergência entre obesidade e envelhecimento populacional modifica a dimensão do problema. O objetivo do tratamento não pode se restringir à redução ponderal obtida durante alguns meses ou anos. É necessário considerar o impacto da intervenção sobre os anos futuros de vida do indivíduo, sobre seu risco de desenvolver ou agravar doenças crônicas e sobre sua capacidade física, autonomia e funcionalidade ao longo do tempo.

A relação entre obesidade e mortalidade está documentada em grandes estudos populacionais. Em uma coorte britânica de aproximadamente 3,6 milhões de adultos, a expectativa de vida a partir dos 40 anos foi cerca de 4,2 anos menor em homens e 3,5 anos menor em mulheres com obesidade, em comparação com indivíduos com peso considerado saudável[11]. Em uma análise colaborativa de 57 estudos prospectivos com cerca de 900 mil adultos, cada incremento de 5 kg/m² no índice de massa corporal acima da faixa de menor risco, situada entre 22,5 e 25 kg/m², associou-se a aumento aproximado de 30% na mortalidade global[12]. Valores entre 30 e 35 kg/m² associaram-se à redução estimada de dois a quatro anos na sobrevida mediana, e valores entre 40 e 45 kg/m², à redução de oito a dez anos[12]. Na obesidade grau III, a perda estimada de expectativa de vida aumenta progressivamente com o IMC e ultrapassa 13 anos nas faixas mais elevadas[13]. Em escala populacional, modelagens para os países da OCDE estimam que o excesso de peso e suas doenças relacionadas reduzam a expectativa de vida média em cerca de 2,7 anos nas próximas três décadas[14].

Essas associações não devem ser interpretadas como demonstração de que o índice de massa corporal, isoladamente, determine o prognóstico individual. O risco relacionado à obesidade é modificado pela distribuição da adiposidade, pela composição corporal, pela idade, pelo sexo, pela aptidão cardiorrespiratória, pelo estado metabólico, pelas doenças associadas e por diferentes determinantes sociais e ambientais. Ainda assim, em escala populacional, as relações entre excesso de adiposidade, morbidade, incapacidade e mortalidade são suficientemente consistentes para que a expectativa de vida e a expectativa de vida saudável sejam consideradas desfechos relevantes na avaliação do impacto da doença.

A inclusão desses conceitos em uma diretriz de obesidade não a transforma em uma diretriz de longevidade. Expectativa de vida, mortalidade, anos de vida saudável e incapacidade constituem desfechos clínicos legítimos de uma doença crônica que acompanha o indivíduo durante décadas. O tratamento da obesidade deve, portanto, ser avaliado também pela sua capacidade de modificar a trajetória futura de saúde.

1.3 Carga de doença e impacto econômico

A obesidade está associada a uma ampla variedade de condições clínicas e responde por parcela crescente da carga global de doenças não transmissíveis. O excesso de adiposidade está relacionado ao desenvolvimento ou agravamento de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, doença hepática metabólica, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite, alterações reprodutivas e mais de uma dezena de neoplasias, além de limitações funcionais e redução da qualidade de vida[15,16]. Grandes estudos de coorte demonstraram que a obesidade reduz de forma importante o número de anos vividos livres das principais doenças crônicas[17].

O índice de massa corporal acima dos valores associados ao menor risco foi responsável por cerca de 3,7 milhões de mortes em 2023, principalmente por doenças cardiovasculares, diabetes e câncer[3]. Em 2021, aproximadamente 1,6 milhão de mortes por doenças crônicas antes dos 70 anos foram atribuídas ao IMC elevado, número superior ao total de mortes por acidentes de trânsito no mundo no mesmo ano[1]. Além da mortalidade, a obesidade contribui de forma expressiva para os anos vividos com incapacidade e para os anos de vida ajustados por incapacidade[16,18]. Sua repercussão, portanto, não se limita à duração da vida e alcança também a condição de saúde durante esses anos.

O impacto econômico é igualmente substancial. Os custos relacionados à obesidade incluem gastos médicos diretos, hospitalizações, medicamentos, procedimentos, tratamento das complicações, redução da produtividade, absenteísmo, afastamentos profissionais, incapacidade e mortalidade prematura. Estima-se que o impacto econômico do excesso de peso e da obesidade tenha correspondido a cerca de 2,2% do produto interno bruto mundial em 2019 e que possa alcançar 3,3% em 2060[19]. A Organização Mundial da Saúde projeta que, na ausência de medidas efetivas, esses custos alcançarão 3 trilhões de dólares por ano em 2030 e mais de 18 trilhões de dólares em 2060[3]. Apesar disso, apenas 7% dos países possuem sistemas de saúde adequadamente preparados para enfrentar a obesidade, e cerca de dois terços não dispõem de nenhuma, ou de apenas uma, das principais políticas recomendadas para seu controle[5].

Esse cenário reforça a necessidade de considerar o tratamento da obesidade não apenas como uma intervenção destinada a reduzir peso, mas como uma estratégia capaz de modificar a carga de doença, a utilização de recursos de saúde e a perda de capacidade produtiva.

1.4 Heterogeneidade da obesidade e necessidade de avaliação individualizada

A obesidade não constitui uma condição clínica uniforme. Pessoas com valores semelhantes de peso ou de índice de massa corporal podem apresentar diferenças substanciais na distribuição da adiposidade, na composição corporal, na função metabólica, na capacidade física, na presença de complicações, na qualidade de vida e no prognóstico.

Essa heterogeneidade levou ao desenvolvimento de novos modelos internacionais de diagnóstico e estadiamento[20,21]. Esses modelos procuram reduzir a dependência exclusiva do índice de massa corporal e incorporar medidas de adiposidade, distribuição da gordura, comprometimento orgânico, funcionalidade e presença de complicações. A comissão internacional publicada no periódico The Lancet Diabetes & Endocrinology propôs distinguir duas condições[20]. A obesidade clínica caracteriza-se por disfunção orgânica ou limitação das atividades da vida diária atribuíveis ao excesso de adiposidade. Na obesidade pré-clínica, há excesso de adiposidade e risco aumentado, porém ainda sem essas repercussões. O modelo proposto pela Associação Europeia para o Estudo da Obesidade, por sua vez, integra a distribuição da adiposidade e a presença de complicações ao diagnóstico e ao estadiamento da doença[21].

O índice de massa corporal permanece uma ferramenta epidemiológica e clínica útil, simples e amplamente validada, mas apresenta limitações conhecidas quando utilizado isoladamente[20]: não diferencia tecido adiposo de massa magra, não descreve a distribuição da gordura corporal e não informa diretamente sobre repercussões metabólicas ou funcionais.

A avaliação contemporânea da obesidade deve, portanto, integrar a antropometria, a composição corporal quando clinicamente pertinente, a distribuição da adiposidade, a história ponderal, as doenças associadas, a condição metabólica, a funcionalidade, o comportamento alimentar, a saúde mental, o sono, a atividade física, os medicamentos em uso, o contexto social e outros fatores capazes de modificar o risco ou de influenciar a resposta terapêutica.

A heterogeneidade da doença implica igualmente heterogeneidade de objetivos e de respostas. O tratamento adequado para um indivíduo pode não ser o adequado para outro, e a magnitude de redução ponderal necessária para produzir determinado benefício clínico também varia conforme a complicação que se pretende tratar.

1.5 Evolução terapêutica e ampliação dos objetivos do tratamento

O tratamento da obesidade atravessa um período de transformação científica e terapêutica sem precedentes. Durante décadas, as opções farmacológicas disponíveis produziram reduções ponderais relativamente limitadas em comparação com as obtidas pela cirurgia metabólica e bariátrica. O desenvolvimento de medicamentos baseados em vias hormonais relacionadas à regulação da ingestão e do metabolismo, como os agonistas do receptor de GLP-1 e os agonistas de múltiplos receptores hormonais, permitiu alcançar com farmacoterapia magnitudes de perda de peso antes incomuns. Essas perdas superam 20% do peso corporal em parcela significativa dos indivíduos[22,23].

A evolução terapêutica da obesidade, entretanto, não deve ser interpretada exclusivamente a partir desses novos medicamentos. O tratamento farmacológico compreende diferentes classes, com mecanismos de ação, magnitudes de resposta, perfis de segurança, contraindicações, custos e indicações distintos[22,24,25]. A escolha da farmacoterapia deve considerar a totalidade das evidências disponíveis e as características individuais do paciente, sem privilegiar uma classe terapêutica de forma dissociada da situação clínica.

A eficácia crescente dos tratamentos contemporâneos modifica também a própria definição dos objetivos terapêuticos. A redução do peso continua sendo um importante marcador de resposta, mas deixa de ser suficiente como único parâmetro de sucesso. Os resultados do tratamento devem ser avaliados considerando a redução da adiposidade, o controle ou a remissão de complicações, a melhora metabólica, cardiovascular, hepática, renal e respiratória, a capacidade física, a mobilidade, a composição corporal, a qualidade de vida e a segurança.

Há evidências de que intervenções eficazes sobre a obesidade modificam desfechos clínicos importantes. Em ensaios clínicos randomizados, o tratamento farmacológico demonstrou os seguintes benefícios:

- redução de eventos cardiovasculares maiores em pessoas com doença cardiovascular estabelecida e sobrepeso ou obesidade[26];
- melhora de sintomas e da capacidade funcional na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade[27];
- redução da gravidade da apneia obstrutiva do sono;[28]
- resolução da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica e melhora da fibrose hepática[29,30];
- redução da dor na osteoartrite de joelho[31];
- redução do risco de progressão para diabetes mellitus tipo 2 em populações selecionadas[23].

Tratamentos capazes de modificar de forma sustentada a obesidade também podem modificar o prognóstico de longo prazo. No estudo Swedish Obese Subjects, a cirurgia bariátrica associou-se a menor mortalidade e a expectativa de vida mediana cerca de três anos maior do que a observada com o cuidado convencional, embora ainda inferior à da população geral[32]. Em uma metanálise com mais de 170 mil participantes, a cirurgia metabólica e bariátrica associou-se a ganho estimado de expectativa de vida de 5,1 anos em pessoas sem diabetes e de 9,3 anos em pessoas com diabetes, em comparação com o manejo não cirúrgico[33]. Esses dados são observacionais e não podem ser automaticamente extrapolados

para todas as modalidades terapêuticas, mas demonstram que a modificação eficaz da doença pode alterar sua trajetória prognóstica.

O tratamento da obesidade passa, dessa forma, de um modelo predominantemente centrado na redução do peso corporal para um modelo orientado à modificação da doença e de suas consequências clínicas.

1.6 Qualidade da perda de peso e saúde após o tratamento

A possibilidade de alcançar perdas ponderais progressivamente maiores introduz novas responsabilidades clínicas. Quanto maior a magnitude da redução de peso, maior a necessidade de compreender quais tecidos foram perdidos, quais estruturas foram preservadas e qual é a condição funcional do indivíduo após o tratamento. Nem toda perda de peso tem a mesma composição ou produz os mesmos resultados clínicos.

A redução do tecido adiposo metabolicamente disfuncional pode ser acompanhada de melhora expressiva da saúde. Entretanto, a perda inadequada de massa muscular, a redução da força, o comprometimento nutricional, a perda de massa óssea ou a deterioração funcional podem limitar os benefícios de um tratamento aparentemente bem-sucedido quando avaliado apenas pela balança.

A composição corporal, a saúde muscular, a saúde óssea, a ingestão adequada de proteínas e micronutrientes e a preservação da capacidade física assumem, portanto, relevância crescente. Isso vale sobretudo para pessoas idosas, pacientes com sarcopenia ou risco de sarcopenia, indivíduos submetidos a perdas ponderais intensas e pessoas em tratamento prolongado.

Essa perspectiva exige a integração entre farmacoterapia, intervenção nutricional, atividade física, exercício estruturado e acompanhamento clínico. A atividade física e o exercício não devem ser considerados apenas ferramentas auxiliares para a perda de peso. São intervenções capazes de preservar ou melhorar a aptidão cardiorrespiratória, a força, a mobilidade, a função e a saúde metabólica independentemente da magnitude da redução ponderal. Da mesma forma, o tratamento nutricional não se limita à produção de déficit energético: deve favorecer a adequação nutricional, a preservação da massa magra, a manutenção da saúde metabólica e o desenvolvimento de padrões alimentares sustentáveis.

A avaliação dos resultados terapêuticos deve, portanto, considerar não apenas quanto peso foi perdido, mas qual foi o impacto dessa mudança sobre a saúde global do indivíduo.

1.7 Recorrência da obesidade e manutenção dos resultados

A obesidade apresenta elevada propensão à recorrência. A perda de peso desencadeia respostas fisiológicas adaptativas que incluem aumento da fome, modificação dos sinais hormonais de saciedade e redução do gasto energético além do esperado para a nova composição corporal[2,34,35]. Essas adaptações podem persistir por um ano ou mais após a perda de peso e, em determinadas situações, por vários anos, favorecendo a recuperação ponderal mesmo após um tratamento inicialmente bem-sucedido[34,35].

O reganho de peso não deve ser interpretado de maneira simplificada como falha de disciplina ou insuficiência de adesão. Ele deve ser compreendido no contexto da biologia de uma doença crônica e recorrente, embora fatores comportamentais, ambientais, sociais e terapêuticos também influenciem sua ocorrência.

Estudos de longo prazo demonstram que a maior parte do peso perdido com intervenções isoladas de estilo de vida tende a ser recuperada em poucos anos na ausência de acompanhamento continuado[36,37]. De forma semelhante, nos estudos de interrupção de farmacoterapias modernas, os participantes recuperaram aproximadamente dois terços do peso perdido no ano seguinte à suspensão, com regressão de parte dos benefícios cardiometabólicos previamente alcançados[38,39]. Os que mantiveram o tratamento, ao contrário, preservaram ou ampliaram os resultados[38,39]. Na prática clínica, contudo, parcela substancial dos pacientes interrompe a farmacoterapia nos primeiros meses de uso, por razões

que incluem custo, acesso, efeitos adversos e falta de acompanhamento estruturado[40,41].

Essas evidências sustentam a necessidade de compreender a manutenção como fase própria do tratamento, e não como simples período de observação após o emagrecimento. O acompanhamento após a redução de peso deverá incluir a avaliação periódica de:

- evolução ponderal e adiposidade;
- composição corporal, quando indicada;
- atividade física, força e função;
- estado nutricional, sono e saúde mental;
- complicações associadas;
- adesão e tolerabilidade;
- necessidade de manutenção, ajuste, substituição ou interrupção planejada das intervenções.

A recorrência deverá ser identificada precocemente e tratada como parte da evolução natural de uma doença crônica.

1.8 Da manutenção do peso à manutenção da saúde

A manutenção do peso perdido constitui objetivo importante, mas não é necessariamente equivalente à manutenção da saúde conquistada. Pequenas oscilações ponderais podem ocorrer sem perda dos principais benefícios metabólicos ou funcionais. Por outro lado, a estabilidade do peso pode coexistir com deterioração da composição corporal, redução da massa muscular, declínio funcional ou recrudescimento de determinadas complicações.

A fase de manutenção deve, portanto, ser avaliada por parâmetros clínicos mais amplos. A evolução da glicemia, da pressão arterial, do perfil lipídico, da saúde cardiovascular, da função hepática e renal, da qualidade do sono, da mobilidade, da aptidão cardiorrespiratória, da força muscular, da composição corporal, da saúde mental, da qualidade de vida e da capacidade funcional pode ser tão importante quanto a manutenção de determinado número na balança.

Essa concepção amplia o tratamento da obesidade para um continuum no qual a redução ponderal e o controle da adiposidade são meios para produzir benefícios clínicos sustentáveis. A jornada terapêutica não termina com o emagrecimento. O período subsequente deve ser organizado para preservar os benefícios alcançados, reduzir a probabilidade de recorrência e permitir que a melhora da saúde se mantenha durante os anos de vida que se seguem.

1.9 Justificativa para uma diretriz abrangente de tratamento da obesidade

A evolução epidemiológica, científica e terapêutica da obesidade exige uma diretriz capaz de integrar as diferentes dimensões do cuidado. Embora desenvolvida e publicada pela Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade, esta diretriz foi concebida com escopo clínico internacional, voltada às Américas e à Europa, por um grupo elaborador que inclui membros das diretorias do Pan American Board of Obesity Medicine e do European Board of Obesity Medicine. Suas recomendações são fundamentadas na evidência científica global. A comparação regulatória detalhada abrange o Brasil, os Estados Unidos, o Canadá, a União Europeia e, quando pertinente, o Reino Unido; nos demais países, deve ser observada a regulamentação nacional vigente. Quando existem diferenças relevantes de aprovação, indicação, disponibilidade ou regulamentação entre jurisdições, elas são explicitamente identificadas no texto. A evidência científica e a condição regulatória são tratadas como dimensões distintas, e, em todos os casos, prevalece a regulamentação vigente no local da prescrição ou do procedimento.

A presente Diretriz Brasileira de Tratamento da Obesidade não se limita à farmacoterapia. Seu escopo compreende:

- diagnóstico e estadiamento;
- tratamento nutricional, atividade física e exercício;
- comportamento alimentar, saúde mental e sono;
- farmacoterapia em todas as classes pertinentes;
- micronutrientes, suplementação e saúde hormonal;
- procedimentos endoscópicos e cirurgia metabólica e bariátrica;
- obesidade na infância e na adolescência;
- ginecologia e saúde da mulher;
- obesidade, câncer e saúde oncológica;
- populações especiais;
- composição corporal, saúde muscular e saúde óssea;
- prevenção e tratamento das complicações;
- estratégias de adesão, acompanhamento longitudinal, manutenção dos resultados e manejo da recorrência.

O escopo também incorpora o cuidado centrado na pessoa, o combate ao estigma relacionado ao peso e a perspectiva da equidade e do acesso ao tratamento.

Essas intervenções não devem ser interpretadas como modalidades concorrentes. Sua utilização deve ser complementar, individualizada e proporcional às necessidades, aos riscos, aos objetivos e às respostas de cada pessoa.

A diretriz parte do princípio de que o tratamento adequado da obesidade deve produzir benefícios clínicos que transcendam a redução do peso corporal. O objetivo é modificar a doença, reduzir suas complicações, preservar estrutura e função, melhorar a qualidade de vida e criar condições para que os benefícios obtidos possam ser mantidos ao longo do tempo.

A construção de suas recomendações foi orientada pela melhor evidência científica disponível, com independência científica e editorial. O enfrentamento da obesidade depende da cooperação entre instituições acadêmicas, sociedades científicas, sistemas de saúde, profissionais e indústrias, cuja contribuição para a pesquisa e para a inovação terapêutica é reconhecida por esta diretriz. Nenhuma entidade com interesse comercial participou da definição do escopo, da seleção e interpretação das evidências ou da redação das recomendações, e todos os autores declararam não possuir conflitos de interesse relacionados a esta diretriz. A força de cada afirmação é proporcional à consistência dos dados existentes, distinguindo claramente a evidência estabelecida, a evidência emergente e as questões ainda não respondidas.

Nesse modelo, a obesidade é abordada como uma doença que necessita de tratamento continuado e cuja evolução deve ser acompanhada ao longo da vida clínica do indivíduo. O emagrecimento constitui frequentemente uma etapa fundamental desse processo, mas o objetivo final permanece a obtenção e a manutenção de melhores condições de saúde.

Elaborada para a realidade brasileira, esta diretriz considera a diversidade regional do país, a coexistência do Sistema Único de Saúde e da saúde suplementar e as diferentes condições de acesso ao tratamento, com o objetivo de oferecer orientação fundamentada em evidência para cada um desses contextos.

A diretriz e a formação médica. A insuficiência da formação dos médicos para o cuidado da obesidade é uma das principais barreiras ao diagnóstico e ao tratamento, documentada tanto na graduação e na residência quanto entre médicos em atividade (10.1)[42,43]. Desde sua fundação, a SBEMO tem como eixo de atuação a educação médica: mantém a Certificação em Medicina da Obesidade, programa de formação e certificação educacional que, segundo seus registros institucionais, já capacitou milhares de médicos de diferentes especialidades em todo o país[44]. A certificação tem caráter exclusivamente

educacional e não corresponde a título de especialista. Esta diretriz é fruto desse percurso e se destina a todos os médicos, de todas as especialidades, porque a obesidade alcança praticamente todas as áreas da medicina e seu tratamento não pertence a uma única especialidade.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS, ESCOPO E PRINCÍPIOS DA DIRETRIZ

2.1 Objetivo geral

A Diretriz Brasileira de Tratamento da Obesidade tem como objetivo oferecer recomendações clínicas abrangentes, contemporâneas, independentes e fundamentadas nas melhores evidências científicas disponíveis para a identificação, a avaliação, o tratamento e o acompanhamento longitudinal das pessoas que vivem com obesidade ou apresentam excesso de adiposidade clinicamente relevante, incluindo a prevenção da progressão da doença e de suas complicações[45–50].

O documento pretende integrar, em uma única estrutura clínica, as diferentes modalidades de tratamento reconhecidas pela medicina contemporânea, estabelecendo critérios que permitam selecionar as intervenções de acordo com a condição clínica, a distribuição e a magnitude da adiposidade, as complicações existentes, os riscos individuais, as características do paciente e os objetivos terapêuticos.

A diretriz não propõe uma estratégia universal aplicável de maneira idêntica a todos os indivíduos. A obesidade apresenta ampla heterogeneidade biológica e clínica, e pessoas com características antropométricas aparentemente semelhantes podem apresentar diferentes graus de adiposidade, distribuição de gordura, risco metabólico, comprometimento funcional e prognóstico[20,51]. A individualização constitui, portanto, componente essencial do cuidado.

2.2 População, contexto clínico e público-alvo

Esta diretriz compreende a identificação, a avaliação e o tratamento do excesso de adiposidade e da obesidade em seus diferentes estágios clínicos, bem como a prevenção da progressão da doença e do surgimento ou agravamento de suas complicações nas pessoas que já apresentam excesso de adiposidade. Não constitui objeto deste documento a prevenção primária da obesidade em nível populacional, tema que envolve políticas públicas, ambientes alimentares e determinantes sociais e que é tratado em documentos próprios.

O escopo inclui indivíduos tradicionalmente classificados com sobrepeso pelo índice de massa corporal quando apresentem adiposidade excessiva, adiposidade central, distribuição de gordura associada a maior risco, complicações relacionadas ao excesso de adiposidade ou outras condições clínicas que justifiquem avaliação e acompanhamento[20,21,52]. A inclusão dessas pessoas no escopo da diretriz não equivale, por si só, à indicação de tratamento farmacológico, endoscópico ou cirúrgico. As indicações de cada modalidade terapêutica são estabelecidas de forma específica nos capítulos correspondentes, com base na evidência disponível para cada população e situação clínica.

O índice de massa corporal permanece instrumento útil para rastreamento, classificação epidemiológica e avaliação clínica inicial, mas não será utilizado isoladamente para definir a presença, a gravidade, o risco ou a necessidade de tratamento da doença[20,21,53]. A avaliação deverá considerar, quando pertinente, outras medidas antropométricas, a distribuição da gordura corporal, a composição corporal, as complicações metabólicas e mecânicas, a funcionalidade e o contexto clínico.

Essa abordagem reconhece que o risco relacionado à adiposidade não surge de forma abrupta a partir de determinado valor de IMC[20,54,55]. O continuum entre excesso de adiposidade, alterações metabólicas, comprometimento orgânico e manifestações clínicas exige avaliação individualizada, particularmente em pessoas cuja classificação tradicional pelo IMC pode não refletir adequadamente sua condição

clínica.

A diretriz é direcionada predominantemente ao cuidado de adultos. A obesidade na infância e na adolescência, incluindo o diagnóstico, a abordagem centrada na família, a farmacoterapia e a indicação e o acompanhamento da cirurgia nessas faixas etárias, é tratada em capítulo próprio (capítulo 14); a técnica cirúrgica, as complicações e os princípios operatórios permanecem no capítulo 13. Os demais capítulos remetem ao capítulo 14 quando necessário.

Destina-se a médicos de diferentes especialidades envolvidos no cuidado da pessoa com obesidade e a outros profissionais que participam de equipes multiprofissionais, incluindo nutricionistas, profissionais de educação física, psicólogos, fisioterapeutas e enfermeiros. Poderá também servir de referência para gestores, formuladores de políticas de saúde e outros profissionais responsáveis pela organização de programas de tratamento. Como a obesidade se associa a mais de 200 doenças e complicações em todos os sistemas orgânicos[56], a diretriz dirige-se também às especialidades que tratam essas complicações, e não apenas às que se dedicam ao tratamento específico da obesidade (seção 10.2).

A diretriz destina-se ao uso nos diferentes níveis de atenção à saúde, reconhecendo as variações de acesso, recursos, disponibilidade terapêutica e organização dos serviços. No Brasil, abrange o Sistema Único de Saúde e a saúde suplementar; nos demais países das Américas e da Europa, aplica-se mediante observância da regulamentação local. Sempre que a regulação ou as normas profissionais diferem entre esses territórios, as diferenças são apresentadas de forma explícita, e prevalece a norma vigente no local e na data da prescrição.

2.3 Escopo terapêutico

O tratamento da obesidade será compreendido como um continuum de cuidado. Esse continuum inclui a avaliação clínica e antropométrica, a caracterização da adiposidade e da composição corporal quando pertinente, a identificação das complicações, a definição individualizada dos objetivos terapêuticos, a terapia nutricional, a atividade física e o exercício estruturado, as estratégias comportamentais, a saúde mental, o sono, a farmacoterapia, os procedimentos endoscópicos, a cirurgia metabólica e bariátrica, o tratamento das condições associadas e o acompanhamento longitudinal.

O escopo não se restringirá às intervenções destinadas exclusivamente à produção de perda ponderal. São consideradas também as intervenções capazes de modificar as complicações relacionadas à obesidade, o risco cardiometabólico, a capacidade funcional e outros desfechos clínicos relevantes, sempre que houver base científica suficiente para sua avaliação.

A farmacoterapia será analisada em toda a sua amplitude[24,25,57,58]. São consideradas as diferentes classes de medicamentos utilizadas no tratamento da obesidade, incluindo opções estabelecidas e terapias contemporâneas, com análise de mecanismos de ação, eficácia, segurança, contraindicações, tolerabilidade, magnitude esperada de resposta, impacto sobre complicações, custo e acesso, manutenção, interrupção e aplicabilidade em diferentes contextos clínicos.

A relevância de cada intervenção será determinada pela evidência científica e pela sua relevância clínica, independentemente de seu tempo de existência no mercado. Terapias inovadoras são incorporadas quando sustentadas por evidência adequada, e estratégias consolidadas permanecerão recomendadas enquanto continuarem cientificamente fundamentadas e clinicamente relevantes.

2.4 Princípio da integração terapêutica

Intervenções farmacológicas e não farmacológicas são consideradas componentes potencialmente complementares do tratamento[24,47,57]. A necessidade de terapia nutricional, atividade física, exercício, manejo do sono, cuidado com a saúde mental e estratégias comportamentais não deverá ser utilizada para retardar indevidamente a farmacoterapia, os procedimentos endoscópicos ou a cirurgia quando essas intervenções estiverem adequadamente indicadas. Da mesma maneira, a disponibilidade de

farmacoterapias de elevada eficácia não elimina a importância das demais dimensões do cuidado.

A combinação das diferentes estratégias deverá ser determinada pela condição clínica, pelas complicações presentes, pelos objetivos terapêuticos, pela resposta alcançada, pela segurança e pelas características e preferências do indivíduo.

2.5 Princípio da individualização dos objetivos

O percentual de redução do peso corporal constitui importante marcador de resposta terapêutica, mas não deve ser utilizado isoladamente como definição de sucesso. Os objetivos deverão considerar as complicações predominantes, a distribuição da adiposidade, o risco cardiometabólico, a composição corporal, a capacidade física, a qualidade de vida, as características individuais e os benefícios clínicos esperados de diferentes magnitudes de perda de peso e de redução da adiposidade.

A magnitude da redução ponderal necessária para produzir determinado resultado não é uniforme[21,53,57]. A perda necessária para melhorar o controle glicêmico pode ser diferente daquela associada à remissão do diabetes mellitus tipo 2, à redução da gravidade da apneia obstrutiva do sono, à melhora da doença hepática metabólica, à redução das manifestações da osteoartrite ou à modificação do risco cardiovascular.

A individualização dos objetivos não representa ausência de rigor ou de padronização científica. Representa o reconhecimento de que a resposta terapêutica e a magnitude do benefício variam conforme o fenótipo clínico, a complicação considerada e as características do indivíduo. Os objetivos devem ser definidos de forma compartilhada entre o profissional e a pessoa em tratamento, respeitando as evidências, os riscos, as possibilidades terapêuticas e as preferências individuais.

2.6 Princípio da preservação de estrutura e função

A redução ponderal deverá ser acompanhada de atenção à composição corporal e à preservação da capacidade funcional. A perda excessiva de massa muscular, a redução da força, o comprometimento nutricional ou o prejuízo da saúde óssea podem limitar os benefícios de uma redução ponderal expressiva[59,60]. Essas questões assumem especial importância em pessoas idosas, em indivíduos com baixa reserva funcional, em pacientes com sarcopenia ou risco aumentado de sarcopenia, incluindo a obesidade sarcopênica, e em pessoas submetidas a perdas de peso rápidas ou de grande magnitude[61–64].

A avaliação da qualidade do emagrecimento deverá, sempre que clinicamente pertinente, considerar a redução da adiposidade, a preservação da massa magra, a força muscular, a capacidade física, a aptidão cardiorrespiratória, a adequação nutricional e a saúde óssea. A magnitude da perda de peso, portanto, não deverá ser interpretada independentemente da qualidade dessa perda e de suas repercussões funcionais.

2.7 Princípio da avaliação multidimensional dos resultados

A resposta ao tratamento deverá ser avaliada por múltiplos desfechos. Além do peso corporal, do percentual de perda ponderal e das medidas de adiposidade, poderão ser considerados a circunferência abdominal, a composição corporal, o controle glicêmico, a pressão arterial, o perfil lipídico, a saúde cardiovascular, a função renal, a doença hepática metabólica, a apneia obstrutiva do sono, a osteoartrite, a aptidão cardiorrespiratória, a força, a mobilidade, a qualidade do sono, a saúde mental, a qualidade de vida, a funcionalidade e a capacidade laboral.

A importância relativa de cada indicador dependerá da condição apresentada pelo indivíduo e dos objetivos estabelecidos para o tratamento. A mesma redução percentual do peso corporal pode produzir resultados de saúde distintos em indivíduos diferentes. Consequentemente, a avaliação da eficácia terapêutica deverá considerar tanto a magnitude da redução ponderal quanto seu impacto clínico.

2.8 Princípio da manutenção como fase terapêutica

A manutenção deverá ser considerada parte integrante do tratamento da obesidade. A fase posterior à redução ponderal deverá incluir estratégias destinadas a preservar os benefícios obtidos, prevenir ou limitar a recuperação clinicamente significativa do peso e da adiposidade e acompanhar a evolução das complicações relacionadas à doença.

Essas estratégias poderão incluir a continuidade ou o ajuste da farmacoterapia, a terapia nutricional, a atividade física e o exercício, o acompanhamento comportamental, o monitoramento da composição corporal, o suporte à adesão e a identificação precoce de fatores associados à recorrência.

Estudos de interrupção de farmacoterapias contemporâneas demonstram que a suspensão pode ser acompanhada de recuperação ponderal significativa e de perda de parte dos benefícios cardiometabólicos obtidos durante o tratamento[38,39]. A duração da terapia deverá, portanto, ser definida individualmente, considerando a evidência científica, a resposta, a segurança, a tolerabilidade, o acesso, as preferências do paciente e as características da doença, e não exclusivamente a obtenção de determinada meta de peso.

2.9 Princípio da manutenção da saúde conquistada

A manutenção do peso perdido e a manutenção da saúde conquistada são conceitos relacionados, mas não necessariamente equivalentes. Pequenas variações de peso podem ocorrer sem perda significativa dos benefícios metabólicos ou funcionais obtidos. Inversamente, a estabilidade ponderal pode coexistir com deterioração da composição corporal, redução da capacidade física ou piora de determinados parâmetros de saúde.

O acompanhamento longitudinal deverá, portanto, avaliar não apenas a estabilidade do peso, mas a preservação dos benefícios metabólicos, cardiovasculares, funcionais e psicossociais alcançados durante o tratamento. Nesse contexto, a manutenção da saúde constitui um objetivo terapêutico tão relevante quanto a manutenção da redução ponderal.

2.10 Princípio da prevenção de complicações e do acompanhamento de saúde

Pessoas que vivem com obesidade ou apresentam excesso de adiposidade clinicamente relevante têm risco aumentado de diferentes condições crônicas e devem receber acompanhamento compatível com a idade, o sexo, os fatores de risco, a distribuição da adiposidade e as doenças associadas. A diretriz abordará, nos capítulos pertinentes, estratégias de avaliação e monitoramento destinadas à identificação precoce de complicações cardiometabólicas, hepáticas, renais, respiratórias, musculoesqueléticas, oncológicas e de outras condições cuja frequência ou risco sejam aumentados pela obesidade.

A prevenção aqui considerada refere-se à prevenção da progressão da doença e do surgimento ou agravamento de suas complicações nas pessoas em acompanhamento, e não à prevenção primária da obesidade na população. A inclusão dessas medidas não transforma esta diretriz em um documento geral sobre prevenção ou longevidade. Seu objetivo é incorporar ao tratamento da obesidade os elementos de prevenção de complicações, diagnóstico precoce e monitoramento diretamente relacionados à doença, às suas complicações e às intervenções utilizadas.

2.11 Princípio da proporcionalidade e da interpretação das evidências

A presente diretriz fundamenta suas recomendações na melhor evidência científica disponível. A medicina baseada em evidências, entretanto, não deve ser compreendida como sinônimo de medicina baseada exclusivamente em ensaios clínicos randomizados ou em evidências classificadas no nível máximo de determinada hierarquia.

Os sistemas tradicionais de classificação da qualidade da evidência e da força das recomendações desempenharam papel importante na padronização da elaboração de diretrizes. Esses sistemas,

contudo, não eliminam a necessidade de interpretação científica. Mesmo as estruturas metodológicas mais organizadas dependem de decisões humanas relacionadas à seleção dos estudos, à definição dos desfechos relevantes, à avaliação do risco de viés, à heterogeneidade, à precisão das estimativas, à validade externa, à aplicabilidade e à relação entre benefícios e riscos. A interpretação qualificada da evidência por um grupo de especialistas é, portanto, componente legítimo e indispensável do processo científico de elaboração de uma diretriz. A utilização de uma classificação alfanumérica ou categórica pode resumir determinadas características da evidência, mas não substitui sua análise crítica.

Essa distinção é particularmente importante porque apenas uma fração das recomendações médicas dispõe de evidências classificadas nos níveis tradicionalmente considerados máximos. Em uma análise de 2.934 recomendações presentes em 29 diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association, 257 recomendações, correspondentes a 8,8% do total, foram classificadas como nível de evidência A, definido naquele sistema como evidência sustentada por múltiplos ensaios clínicos randomizados[65]. Entre as 784 recomendações relacionadas especificamente a tratamentos farmacológicos, 14,7% apresentavam nível de evidência A[65]. Em outra análise, uma amostra aleatória de 2.428 revisões Cochrane resultou em 1.567 intervenções elegíveis para avaliação, das quais apenas 87, correspondentes a 5,6%, apresentavam evidência de alta qualidade demonstrando benefício segundo os critérios utilizados pelos autores[66]. Esses resultados não significam que as demais intervenções sejam ineficazes. Demonstram que a ausência do nível máximo de evidência não pode ser interpretada automaticamente como evidência de ausência de benefício.

Por essa razão, esta diretriz privilegiará a análise crítica, contextualizada e transparente da totalidade das evidências disponíveis. Ensaios clínicos randomizados, metanálises, revisões sistemáticas, estudos prospectivos, estudos observacionais, dados de prática clínica real, estudos de segurança e outras fontes científicas foram avaliados de acordo com a pergunta que cada desenho de estudo é capaz de responder.

Essa abordagem não representa flexibilização dos critérios de qualidade. Cada recomendação tem seu Perfil Integrado de Evidência explicitado de forma padronizada, e as recomendações fundamentadas predominantemente em julgamento do grupo elaborador são identificadas como tal, de modo que o leitor possa distinguir com clareza o que se apoia em evidência robusta, em evidência moderada ou limitada e em julgamento qualificado do grupo elaborador. A metodologia detalhada de seleção, análise e interpretação das evidências é apresentada no capítulo 3.

2.12 Princípio da prudência científica

A disponibilidade de intervenções altamente eficazes não elimina as lacunas do conhecimento. Para diversos tratamentos contemporâneos, permanecem questões relacionadas à segurança de longo prazo, à duração ideal do tratamento, às estratégias de manutenção, às consequências da interrupção, às repercussões sobre a composição corporal e a saúde óssea, à utilização em diferentes populações e aos efeitos sobre desfechos cuja avaliação exige muitos anos de acompanhamento.

A diretriz não atribuirá benefícios sobre mortalidade, expectativa de vida ou outros desfechos clínicos a intervenções para as quais esses resultados não tenham sido demonstrados. Quando a evidência for limitada, conflitante ou inconclusiva, essa condição será reconhecida explicitamente. A incerteza científica constitui parte legítima do conhecimento e não deverá ser artificialmente substituída por afirmações categóricas.

2.13 Princípio da independência científica e da cooperação

A elaboração e a interpretação das recomendações foram orientadas exclusivamente pela evidência científica e pelo interesse da saúde do paciente. O enfrentamento da obesidade depende da contribuição de múltiplos atores, incluindo instituições acadêmicas, sociedades científicas, sistemas de saúde, profissionais e indústrias farmacêutica, de dispositivos, de alimentos e de tecnologia, cujo papel na pesquisa, no desenvolvimento e na disponibilização de novas terapias é reconhecido como fundamental. A diretriz valoriza essa cooperação e preserva, ao mesmo tempo, a independência editorial e científica

de suas recomendações.

A incorporação de novas tecnologias ocorrerá de acordo com a evidência científica disponível, da mesma forma que medicamentos, procedimentos e estratégias mais antigos permanecerão considerados enquanto houver fundamento científico e relevância clínica para sua utilização. Nenhuma entidade com interesse comercial participou da definição do escopo, da seleção e interpretação das evidências ou da redação das recomendações. A declaração institucional de independência editorial, financiamento e conflitos de interesse é apresentada ao final desta obra.

2.14 Princípio do cuidado centrado na pessoa e do combate ao estigma

O estigma relacionado ao peso é amplamente prevalente na sociedade, nos ambientes de trabalho e nos próprios serviços de saúde, e está associado a atraso na procura por cuidado, menor adesão ao tratamento, piores desfechos de saúde mental e menor qualidade do atendimento recebido[67]. O reconhecimento internacional da obesidade como doença crônica, e não como falha de caráter ou de força de vontade, constitui elemento central para o enfrentamento desse problema[67].

Esta diretriz adota a linguagem centrada na pessoa, referindo-se a pessoas que vivem com obesidade, e não a pessoas definidas pela doença[67,68]. Recomenda que a comunicação clínica seja respeitosa, livre de julgamento e baseada em decisões compartilhadas, e que os serviços de saúde disponham de estrutura física, equipamentos e processos adequados ao atendimento de pessoas com obesidade. A abordagem do reganho de peso, em particular, deverá evitar interpretações morais e reconhecer a natureza crônica e recorrente da doença.

2.15 Princípio da equidade e do acesso

A obesidade afeta de forma desproporcional populações socialmente vulneráveis, e o acesso às diferentes modalidades de tratamento varia amplamente entre as regiões do país e entre os sistemas público e suplementar de saúde[5]. Esta diretriz incorporará a perspectiva da equidade e do acesso em suas recomendações.

Sempre que pertinente, as recomendações considerarão o custo, a disponibilidade, a viabilidade de implementação e a organização dos serviços em diferentes contextos, indicando alternativas terapêuticas quando a opção preferencial não estiver disponível ou acessível. A diretriz reconhece que a interrupção do tratamento por barreiras de custo e de acesso é uma das causas da recorrência da doença e que a ampliação do acesso a um cuidado continuado, multiprofissional e baseado em evidências constitui parte essencial do enfrentamento da obesidade[25].

2.16 Perspectiva longitudinal do tratamento

A diretriz adotará uma perspectiva longitudinal do cuidado. A identificação da doença e do excesso de adiposidade clinicamente relevante, a avaliação de suas repercussões, a definição individualizada dos objetivos, a seleção das intervenções, a resposta terapêutica, a melhora das complicações, a preservação da composição corporal e da função, a manutenção dos benefícios e a eventual recorrência são compreendidas como diferentes etapas de um mesmo processo clínico.

O tratamento da obesidade não se encerra quando determinada redução de peso é atingida. A finalidade do cuidado é produzir melhora clinicamente significativa da saúde, reduzir a carga da doença e de suas complicações, preservar a capacidade física e funcional e manter, pelo maior período possível, os benefícios alcançados durante o tratamento.

CAPÍTULO 3

METODOLOGIA E PRINCÍPIOS DE INTERPRETAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

3.1 Princípio metodológico geral

A Diretriz Brasileira de Tratamento da Obesidade fundamenta suas recomendações na melhor evidência científica disponível, analisada de forma crítica, transparente, contextualizada e clinicamente aplicável. A medicina baseada em evidências, em sua formulação original, foi definida como a integração entre a melhor evidência científica externa disponível, a experiência clínica e os valores, as necessidades e as preferências do indivíduo[69]. Não deve, portanto, ser compreendida como aplicação automática de resultados de estudos ou de classificações hierárquicas[70,71]. Ela é um processo sistemático de análise e interpretação destinado a orientar a decisão clínica.

A elaboração desta diretriz reconhece e utiliza como referências metodológicas os principais modelos internacionais de desenvolvimento de diretrizes. Entre eles estão os documentos da Organização Mundial da Saúde, do National Institute for Health and Care Excellence, da Guidelines International Network e do Institute of Medicine, atualmente National Academies, além dos instrumentos AGREE II, GRADE e RIGHT[72–78]. Esses modelos contribuíram de forma decisiva para aumentar a transparência, a padronização e a qualidade metodológica das diretrizes contemporâneas.

A presente diretriz incorpora os fundamentos desses modelos, mas não reduz a interpretação científica a uma classificação alfanumérica isolada. A literatura metodológica reconhece que a classificação hierárquica do desenho do estudo, quando utilizada isoladamente, não é suficiente para determinar a aplicabilidade clínica ou a força de uma recomendação[70,79]. Por essa razão, esta diretriz adota um sistema próprio de apresentação da evidência, o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, descrito no item 3.11. Esse sistema preserva a ligação direta entre a pergunta clínica, o desenho do estudo, a população estudada, a intervenção, o comparador, os desfechos, a magnitude do efeito, as limitações metodológicas, a segurança, o acesso e a aplicabilidade clínica.

3.2 Responsabilidade institucional, autoria e participação

Esta diretriz foi elaborada pela Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade (SBEMO), em posicionamento conjunto com a Ordem Médica Brasileira e as sociedades médicas signatárias. A coordenação coube à presidência da SBEMO, e a responsabilidade pela aprovação e publicação cabe à sua diretoria.

O grupo elaborador é formado por médicos representantes da SBEMO e de cada uma das sociedades signatárias, com atuação em diferentes especialidades, regiões do país, níveis de atenção e realidades de acesso ao tratamento. Os autores estão identificados nominalmente na página de créditos. Essa composição multidisciplinar pretende assegurar que as recomendações reflitam a diversidade dos contextos clínicos nos quais a obesidade é tratada no Brasil. Todos os autores contribuíram para a elaboração e aprovaram a versão final. Todos os autores e revisores relacionados na página de créditos declararam não possuir conflitos de interesse relacionados a esta diretriz[75,80].

As perspectivas das pessoas que vivem com obesidade são incorporadas por meio de evidência publicada, em coerência com o princípio do cuidado centrado na pessoa descrito no capítulo 2. Entre essas fontes estão:

- o conjunto internacional de desfechos centrados no paciente, desenvolvido com a participação direta de pessoas que vivem com obesidade[81];
- estudos de larga escala sobre percepções, barreiras e expectativas em relação ao tratamento[82];
- estudos brasileiros sobre percepções da doença, estigma, hábitos de saúde e classificação da obesidade na perspectiva das próprias pessoas que vivem com ela[83,84];
- estudos sobre a relação entre o cuidado centrado na pessoa, o bem-estar e a satisfação com o atendimento[85].

Essas fontes orientaram a definição dos desfechos prioritários e a consideração de valores e preferências na formulação das recomendações. Não houve participação direta de pessoas que vivem com obesidade no grupo elaborador nem consulta pública; essa limitação é reconhecida, e a participação direta está prevista para as atualizações desta diretriz.

3.3 Medicina baseada em evidências e sistemas de classificação

Os sistemas contemporâneos de graduação da evidência representam ferramentas metodológicas relevantes. O GRADE, por exemplo, estrutura a avaliação da certeza da evidência considerando risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação, e admite aumento da confiança em circunstâncias específicas, como efeitos de grande magnitude ou presença de gradiente dose-resposta[86,87]. Também distingue explicitamente a avaliação da certeza da evidência da formulação da recomendação[88].

Essa distinção é particularmente importante. Uma recomendação clínica não decorre exclusivamente da categoria atribuída à evidência. Mesmo nos modelos mais estruturados, a passagem da evidência para a recomendação envolve julgamentos sobre a magnitude dos benefícios, os potenciais danos, os valores e as preferências, os recursos, a aceitabilidade, a viabilidade, a equidade e o contexto clínico. Os frameworks Evidence to Decision do GRADE e os processos metodológicos da OMS e do NICE explicitam essa etapa interpretativa[72,73,89,90].

A proporção de recomendações sustentadas pelo nível máximo das classificações tradicionais é pequena em todas as áreas da medicina. Na análise das diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association publicada em 2009, cerca de 11% das recomendações apoiavam-se no nível A, e quase metade no nível C[91,92]. A análise de 2020, já citada no capítulo 2, mostrou que essa proporção não se modificou de forma substancial[65]. Esse padrão não indica que a maior parte da prática médica careça de fundamento. Indica que as classificações tradicionais, isoladamente, não são capazes de expressar toda a evidência que sustenta a prática clínica eficaz.

A ausência do nível máximo de classificação não equivale à ausência de benefício[66]. Da mesma forma, uma classificação elevada não elimina limitações de validade externa, heterogeneidade populacional, duração insuficiente do acompanhamento, escolha inadequada de comparadores ou diferenças entre significância estatística e relevância clínica. A medicina baseada em evidências não deve, portanto, ser confundida com medicina baseada exclusivamente em ensaios clínicos randomizados ou em evidências posicionadas no nível máximo de determinada hierarquia.

3.4 Pergunta clínica e adequação do desenho de estudo

A relevância de uma evidência depende da pergunta clínica que se pretende responder. Ensaios clínicos randomizados têm especial capacidade para estabelecer relações causais entre intervenções e desfechos quando realizados com randomização adequada, ocultação da alocação, mascaramento quando possível e seguimento suficiente. Não são, entretanto, necessariamente o melhor desenho para todas as perguntas, e há situações em que sua realização é desnecessária, inviável ou eticamente inaceitável[93,94]. Quando o efeito de uma intervenção é grande, consistente e biologicamente plausível, outras formas de evidência podem estabelecer seu benefício com confiança adequada[79,93].

Estudos observacionais são particularmente relevantes para avaliar a segurança de longo prazo, eventos adversos raros, mortalidade, a utilização em populações pouco representadas nos ensaios clínicos e os resultados obtidos em condições reais de assistência[95]. Revisões comparativas mostram que, em determinados conjuntos de perguntas clínicas, estudos observacionais bem conduzidos podem produzir estimativas de efeito semelhantes às observadas em ensaios randomizados[96,97]. Isso, entretanto, não elimina as limitações inerentes ao confundimento e à seleção, que devem ser avaliadas em cada estudo. Estudos de coorte, registros e bases de dados assistenciais contribuem para avaliar a persistência terapêutica, a adesão, a interrupção do tratamento, o acesso, a efetividade e os desfechos que exigem períodos prolongados de observação. A evidência de mundo real é hoje reconhecida pelas principais agências regulatórias como fonte legítima de informação sobre efetividade e segurança[98].

Estudos fisiológicos, mecanísticos e translacionais esclarecem mecanismos de ação, respostas adaptativas, plausibilidade biológica e efeitos que ainda não puderam ser avaliados integralmente por estudos de desfecho. Esse conhecimento é especialmente relevante para a avaliação das associações terapêuticas, cuja racionalidade frequentemente se fundamenta na complementaridade de mecanismos fisiológicos e cujo estudo em ensaios fatoriais é limitado pelo número de combinações possíveis. As associações farmacológicas são analisadas em capítulo específico, com o mesmo sistema de avaliação aplicado às demais intervenções.

Estudos diagnósticos, prognósticos, qualitativos, econômicos e de implementação respondem a perguntas diferentes daquelas abordadas por ensaios terapêuticos. Por esse motivo, nenhum desenho de estudo é considerado universalmente superior independentemente da pergunta clínica.

3.5 Formulação das perguntas e seleção dos desfechos

Quando aplicável, as questões terapêuticas foram estruturadas segundo os componentes população, intervenção, comparador e desfechos (PICO), para favorecer a clareza e a rastreabilidade[88]. A metodologia não foi limitada artificialmente a esse modelo quando a natureza da pergunta exigiu outra estrutura, como ocorre em questões de diagnóstico, prognóstico, segurança, adesão, comportamento, implementação ou acompanhamento longitudinal.

Os desfechos foram selecionados de acordo com sua relevância clínica e para a pessoa em tratamento. Foram priorizados os desfechos diretamente relacionados à saúde: mortalidade, eventos cardiovasculares, progressão ou remissão de doenças associadas, funcionalidade, composição corporal, qualidade de vida e segurança. Em coerência com o eixo central desta diretriz, a manutenção dos resultados e a recorrência da doença foram consideradas desfechos prioritários, avaliadas sempre que possível em horizontes de pelo menos um ano após a fase de redução ponderal. A seleção dos desfechos considerou o conjunto internacional de desfechos centrados no paciente desenvolvido para adultos que vivem com obesidade e os princípios metodológicos para construção de conjuntos de desfechos essenciais[81,99].

Desfechos substitutos foram utilizados quando cientificamente pertinentes, mas identificados como tais. Diversas intervenções na história da medicina melhoraram marcadores intermediários sem produzir benefício clínico, ou chegaram a produzir dano[100,101]. Por isso, benefícios clínicos que não tenham sido diretamente demonstrados não foram inferidos automaticamente a partir de desfechos substitutos. Inversamente, desfechos substitutos validados, com relação causal estabelecida com desfechos clínicos, podem sustentar recomendações quando a evidência direta é indisponível.

3.6 Busca e seleção das evidências

A identificação das evidências de cada capítulo foi conduzida por busca dirigida às perguntas clínicas, em bases bibliográficas de acesso amplo, como MEDLINE/PubMed e Europe PMC, complementada pela análise das referências de diretrizes, revisões sistemáticas, metanálises, posicionamentos científicos (scientific statements e consensus statements) e documentos regulatórios da ANVISA, da FDA, da Health Canada e da EMA. Foram considerados estudos publicados em português, inglês e espanhol, e

em outros idiomas quando a relevância do estudo o justificou.

A diretriz partiu de uma base bibliográfica inicial de 312 referências, construída a partir da literatura que fundamentou as diretrizes contemporâneas, e a ampliou em cada capítulo, até totalizar 1180 referências. Cada referência foi verificada individualmente na fonte original (publicação, registro bibliográfico ou documento regulatório) quanto à sua existência, aos seus dados bibliográficos e à correspondência entre a afirmação do texto e o conteúdo da fonte. Fontes primárias foram priorizadas para fundamentar afirmações terapêuticas, prognósticas e de segurança. Diretrizes e consensos foram utilizados para identificar evidências e comparar interpretações, mas não substituíram a análise dos estudos primários quando estes estavam disponíveis. A data de corte da evidência científica e da verificação regulatória foi 25 de outubro de 2026.

A diretriz não reivindica a realização de revisão sistemática formal, cujos requisitos metodológicos, como protocolo prévio, estratégia de busca reproduzível e registro do fluxo de seleção, não foram adotados[102]. O método empregado corresponde a busca dirigida e análise crítica da literatura científica, com verificação integral das fontes citadas.

3.7 Avaliação crítica da evidência

A inclusão de um estudo não implicou aceitação automática de suas conclusões. Conforme a natureza do desenho, foram considerados a seleção da população, a randomização, o mascaramento, os comparadores, as perdas de seguimento, a análise estatística, a definição dos desfechos, a duração, o tamanho amostral, a precisão das estimativas, a consistência dos resultados, a possibilidade de confundimento e a generalização dos achados.

Ferramentas internacionalmente reconhecidas foram utilizadas como referência para essa análise. Entre elas estão a ferramenta Cochrane de risco de viés para ensaios randomizados, em sua segunda versão (RoB 2), a ferramenta ROBINS-I para estudos não randomizados de intervenção e o instrumento AMSTAR 2 para avaliação crítica de revisões sistemáticas, segundo os princípios do Cochrane Handbook[102–105].

A qualidade de uma metanálise depende da qualidade dos estudos incluídos, da adequação da pergunta, da estratégia de busca, da heterogeneidade clínica e estatística e dos métodos de síntese. A produção crescente de revisões sistemáticas e metanálises redundantes, metodologicamente frágeis ou conflitantes já foi documentada na literatura[106]. A posição de uma publicação na hierarquia tradicional da evidência não determinou, isoladamente, sua relevância.

3.8 Apresentação quantitativa dos resultados

Sempre que os dados permitiram, a diretriz privilegiou a apresentação objetiva e quantitativa dos resultados. No tratamento farmacológico, foram considerados, quando disponíveis:

- a redução média ou mediana do peso;
- a proporção de indivíduos que atingem diferentes magnitudes de resposta;
- as alterações das medidas de adiposidade e da composição corporal;
- o impacto sobre as complicações;
- a duração do seguimento;
- as taxas de abandono e os eventos adversos;
- as consequências da manutenção ou da interrupção do tratamento.

A mesma lógica foi aplicada às intervenções nutricionais, ao exercício, às estratégias comportamentais, às associações terapêuticas, aos procedimentos endoscópicos, à cirurgia metabólica e bariátrica e aos demais componentes do tratamento.

A apresentação da magnitude absoluta e relativa dos efeitos foi preferida a afirmações genéricas de eficácia. O objetivo é permitir que o profissional compreenda não apenas se determinado efeito foi estatisticamente demonstrado, mas qual é sua magnitude e sua provável relevância clínica.

3.9 Evidência, interpretação e orientação clínica

A elaboração das recomendações distinguiu três etapas. A primeira corresponde à evidência propriamente dita, isto é, ao que os estudos observaram. A segunda corresponde à interpretação, ou seja, a como os achados devem ser compreendidos considerando o desenho, a população, a magnitude do efeito, as limitações, os riscos e a aplicabilidade. A terceira corresponde à orientação clínica que resulta da integração desses elementos.

Essa separação reduz a possibilidade de apresentar interpretação como se fosse dado científico e permite ao leitor acompanhar o percurso entre a evidência disponível e a orientação proposta. Quando necessário, a diretriz explicitou as populações nas quais determinada intervenção foi estudada e evitou extrapolações não sustentadas para grupos não representados.

3.10 Da evidência à recomendação: benefícios, riscos, valores, custos e acesso

A passagem da evidência para a recomendação considerou de forma explícita os seguintes elementos:

- a magnitude dos benefícios e dos riscos;
- o equilíbrio entre ambos;
- os valores e as preferências das pessoas em tratamento;
- os recursos necessários;
- o custo e a viabilidade de manutenção do tratamento ao longo do tempo;
- a aceitabilidade;
- a equidade.

A estrutura segue os princípios dos frameworks Evidence to Decision[89,90].

A capacidade da pessoa de adquirir e manter o tratamento constitui critério legítimo da decisão clínica compartilhada[107]. Considerando que a interrupção do tratamento por barreiras de custo e de acesso é uma das causas da recorrência da doença, uma intervenção eficaz e sustentável ao longo do tempo pode produzir maior benefício clínico do que uma intervenção de maior eficácia que não possa ser mantida.

Por essa razão, sempre que pertinente, as recomendações terapêuticas são estratificadas por nível de recurso. Esse modelo foi desenvolvido para orientar o cuidado em contextos com diferentes disponibilidades e, no Brasil, considera a coexistência do Sistema Único de Saúde e da saúde suplementar, bem como as diferenças regionais de acesso[108]. Os níveis são três:

- **Cuidado essencial:** intervenções eficazes, seguras e de baixo custo ou amplo acesso, que devem estar disponíveis em todos os contextos.
- **Cuidado ampliado:** intervenções de custo ou complexidade intermediários.
- **Cuidado avançado:** intervenções de maior custo, complexidade ou exigência estrutural.

A classificação por nível de recurso não representa classificação de eficácia, superioridade clínica ou força da recomendação. Ela corresponde exclusivamente à viabilidade de implementação em diferentes contextos assistenciais. A estratificação também não estabelece hierarquia de valor entre as pessoas atendidas em cada nível. Ela assegura que exista uma orientação fundamentada em evidência para cada realidade, de modo que a indisponibilidade da opção de maior custo não signifique ausência de tratamento.

3.11 Perfil Integrado de Evidência SBEMO

Cada recomendação desta diretriz é acompanhada de um Perfil Integrado de Evidência. O perfil substitui a classificação alfanumérica isolada por uma descrição padronizada, legível e clinicamente informativa do fundamento de cada recomendação. Nesta diretriz, a classe da recomendação corresponde à força da orientação. O nível de evidência é expresso pelo conjunto formado pelas bases de sustentação, pela convergência e pela síntese da confiança na aplicabilidade clínica, conforme descrito a seguir.

A força da orientação é expressa por quatro formulações verbais padronizadas:

"Recomendado" significa que os benefícios superam claramente os riscos e que a intervenção deve ser utilizada na população descrita, salvo contraindicação.

"Deve ser considerado" significa que o balanço entre benefícios e riscos é favorável e que a intervenção deve ser avaliada na maioria das pessoas da população descrita.

"Pode ser considerado" significa que o benefício é possível, mas depende de características individuais, de preferências ou de contexto, e a decisão deve ser individualizada.

"Não recomendado" significa que a intervenção não é útil ou que seus riscos superam os benefícios na população descrita.

O perfil tem sete dimensões, apresentadas a seguir.

Quadro 3.1. Dimensões do Perfil Integrado de Evidência SBEMO

Dimensão	Conteúdo
Força da orientação	Recomendado, Deve ser considerado, Pode ser considerado ou Não recomendado.
Bases de sustentação	Os tipos de evidência que fundamentam a recomendação, que podem ser múltiplos: ensaios clínicos randomizados com desfechos clínicos; ensaios clínicos randomizados com desfechos intermediários ou substitutos; estudos observacionais e evidência de mundo real; dados de farmacovigilância e de segurança pós-comercialização; experiência clínica documentada e evidência de prática assistencial; plausibilidade fisiológica e mecanística.
Convergência	Se as diferentes linhas de evidência são concordantes, parcialmente concordantes ou discordantes.
Magnitude do benefício	A expressão quantitativa do efeito esperado e dos desfechos em que foi observado.
Segurança e experiência acumulada	O perfil de eventos adversos, o tempo de uso clínico, a população exposta e os dados de farmacovigilância.
Acesso e custo	O nível de recurso correspondente (cuidado essencial, ampliado ou avançado).
Condição regulatória	Aprovação para a indicação, uso off-label e diferenças regulatórias relevantes nas jurisdições abrangidas pela diretriz, conforme descrito em 3.14.

Cada perfil é complementado por três elementos:

- **Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:** alta, moderada ou limitada, expressa por extenso e sempre acompanhada de justificativa textual que explicite os elementos do perfil que a fundamentam.
- **"O que ainda não se sabe":** campo obrigatório que declara as principais lacunas e incertezas.
- **Sinalização de julgamento do grupo elaborador:** quando a recomendação estiver fundamentada predominantemente na interpretação do grupo elaborador, e não em evidência direta, essa condição é identificada pela indicação "Recomendação fundamentada predominantemente em julgamento do grupo elaborador".

O julgamento do grupo elaborador não integra as bases de sustentação, porque não constitui evidência, e sim interpretação da evidência. A estrutura do perfil reflete essa distinção: as bases de sustentação correspondem às evidências, a interpretação cabe ao grupo elaborador e a recomendação é o produto final.

A dimensão de convergência fundamenta-se no princípio epidemiológico da triangulação[109,110]. Segundo esse princípio, a confiança em uma relação causal aumenta quando abordagens metodológicas diferentes, sujeitas a fontes de viés distintas e independentes, produzem resultados concordantes. Esse princípio, com raízes nos critérios clássicos de causalidade, permitiu estabelecer algumas das relações causais mais sólidas da medicina sem ensaios randomizados[109]. Para determinadas perguntas clínicas, uma intervenção sustentada simultaneamente por evidência clínica, observacional, fisiológica e por décadas de uso documentado pode oferecer base de sustentação mais ampla e confiança comparável ou superior à de uma intervenção sustentada por um único ensaio de curta duração.

A dimensão de segurança e experiência acumulada reconhece que intervenções utilizadas por longo período, em grandes populações e sob farmacovigilância contínua, dispõem de um conhecimento de segurança que não pode ser obtido em ensaios de duração limitada. Essa dimensão é particularmente relevante para a avaliação de medicamentos mais antigos e de menor custo.

Regra de atribuição da síntese da confiança. A síntese da confiança na aplicabilidade clínica foi atribuída segundo regra explícita, aplicada uniformemente a todas as recomendações:

- **Alta:** ensaios randomizados, ou metanálises de ensaios randomizados, com desfechos clínicos ou intermediários validados, diretamente aplicáveis à população da recomendação e com convergência concordante entre as linhas de evidência; ou, excepcionalmente, quando ensaios randomizados são inviáveis ou desnecessários, convergência concordante entre múltiplas linhas de evidência independentes, com efeito de grande magnitude ou gradiente dose-resposta.
- **Moderada:** evidência predominantemente observacional com convergência concordante; ou ensaios randomizados com limitações relevantes, como evidência indireta, imprecisão, curta duração ou desfechos substitutos não validados; ou convergência parcialmente concordante.
- **Limitada:** evidência escassa, indireta ou discordante, ou recomendação fundamentada predominantemente em julgamento do grupo elaborador.

A experiência clínica documentada e a plausibilidade fisiológica podem complementar as bases de sustentação, mas não elevam, isoladamente, a síntese da confiança acima de limitada. Para facilitar a leitura por quem utiliza o sistema GRADE, a síntese alta corresponde aproximadamente à certeza alta ou moderada; a moderada, à certeza moderada ou baixa; e a limitada, à certeza baixa ou muito baixa[86,87]. Essa correspondência é aproximada e não constitui conversão formal entre os sistemas, porque a confiança na aplicabilidade clínica do Perfil Integrado de Evidência e a certeza da evidência do GRADE não são a mesma variável metodológica.

O perfil atende aos requisitos do instrumento AGREE II, que exige a descrição explícita dos pontos fortes e das limitações do conjunto da evidência, a consideração dos benefícios e dos riscos e a ligação explícita entre as recomendações e as evidências que as sustentam[76]. O instrumento não exige a adoção de nenhum sistema específico de graduação.

3.12 Formulação e revisão das recomendações e papel do julgamento clínico

As recomendações foram formuladas pelo grupo elaborador a partir da análise das evidências descrita neste capítulo, com o Perfil Integrado de Evidência como instrumento de explicitação do raciocínio. A versão preliminar foi submetida à análise dos diretores médicos de todas as sociedades signatárias. Não houve votação nem cálculo de percentual de concordância: cada sugestão foi analisada individualmente pelo grupo elaborador quanto à sua fundamentação científica e incorporada quando pertinente. As divergências relevantes que permaneceram são descritas no texto.

A experiência clínica e o julgamento clínico constituem fontes legítimas de conhecimento, especialmente em áreas com evidência limitada, em situações clínicas pouco representadas nos estudos e em questões de implementação do cuidado. Eles, entretanto, não substituem a evidência científica e não modificam, por si sós, a qualidade dos dados disponíveis. Quando o julgamento do grupo elaborador constituir a principal base de uma recomendação, essa condição é sinalizada no Perfil Integrado de Evidência. A

finalidade do julgamento do grupo elaborador é interpretar a ciência e sua aplicabilidade clínica, e não converter opinião em categoria independente de evidência.

3.13 Incerteza, ausência de evidência e divergência científica

A insuficiência de evidência e a demonstração de ausência de benefício são conceitos distintos. Uma intervenção pode não dispor de múltiplos ensaios clínicos randomizados por diversas razões:

- tempo de utilização anterior aos padrões atuais de pesquisa;
- impossibilidade ética ou logística de determinados desenhos;
- baixa frequência do desfecho;
- necessidade de seguimento muito prolongado;
- ausência de incentivo econômico para novos estudos, frequente em medicamentos sem proteção patentária[111].

Essa situação não constitui prova de eficácia, mas também não permite concluir pela inexistência de benefício. Da mesma maneira, a existência de ensaios randomizados não impede que seus resultados apresentem limitações de seleção de pacientes, comparadores, duração, perdas de acompanhamento ou validade externa. A diretriz diferenciou a ausência de demonstração, a evidência inconclusiva, a evidência conflitante e a demonstração consistente de ausência de efeito.

Quando diferentes estudos produziram resultados discordantes, a divergência é apresentada como parte legítima do conhecimento científico. Foram avaliadas possíveis explicações relacionadas a diferenças de população, intervenção, dose, comparador, duração, definição dos desfechos, métodos estatísticos e risco de viés. Resultados conflitantes não foram artificialmente convertidos em consenso.

Quando uma orientação clínica foi considerada possível apesar da incerteza, essa condição é informada de forma proporcional ao grau de conhecimento disponível, inclusive no campo "O que ainda não se sabe" do Perfil Integrado de Evidência. Uma diretriz cientificamente robusta não deve produzir certeza maior do que aquela permitida pelos dados.

3.14 Uso off-label e condição regulatória

A condição regulatória de uma intervenção e a qualidade da evidência que sustenta sua utilização são dimensões relacionadas, porém conceitualmente diferentes. A autorização regulatória significa que a autoridade competente avaliou os dados apresentados para um uso específico, em determinado momento. A prática médica inclui a utilização de medicamentos aprovados fora das condições descritas em sua autorização. As próprias agências reguladoras reconhecem esse uso off-label, que corresponde a parcela expressiva das prescrições em diferentes áreas da medicina[112–114].

Como esta diretriz tem escopo clínico internacional, voltado às Américas e à Europa, a condição regulatória é apresentada de forma comparada entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Food and Drug Administration (FDA), a Health Canada e a European Medicines Agency (EMA), com a Comissão Europeia. No Perfil Integrado de Evidência, o campo "Condição regulatória" informa a situação no Brasil e as diferenças relevantes entre os demais territórios; a situação completa de cada fármaco está no Quadro 10.3. Quando o texto cita normas brasileiras, como as normas sanitárias da ANVISA ou as do Sistema Único de Saúde, elas se aplicam ao Brasil; nos demais países, prevalecem as normas locais, e as referências internacionais equivalentes são indicadas no texto. O Reino Unido, que não integra a União Europeia, tem regulação própria (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) e critérios de acesso definidos pelo National Institute for Health and Care Excellence, e é mencionado separadamente quando pertinente. Nos demais países das Américas e da Europa, a regulamentação nacional deve ser consultada. Em qualquer território, o prescritor deve confirmar a situação vigente na data da prescrição.

O uso off-label não é considerado automaticamente inadequado nem automaticamente aceitável. Sua avaliação considerou:

- a existência de racional biológico;
- a evidência clínica disponível;
- a magnitude potencial do benefício;
- a segurança;
- a existência de alternativas;
- as características individuais do paciente;
- o consentimento informado.

Dados de prática clínica demonstram que o risco associado ao uso off-label depende da qualidade da evidência que o sustenta. Em uma grande coorte de prática clínica, o uso off-label sem forte suporte científico associou-se a maior frequência de eventos adversos, enquanto o uso off-label sustentado por evidência consistente não apresentou excesso de risco em comparação com o uso aprovado[115]. Esta diretriz avaliou, portanto, cada situação off-label pela evidência que a sustenta, identificando de forma transparente sua condição regulatória e evitando tanto sua exclusão automática quanto sua utilização indiscriminada. As particularidades de prescrição, titulação e monitoramento são abordadas nos capítulos específicos de farmacoterapia.

3.15 Diretrizes, consensos e documentos de referência

A diretriz utilizou extensamente guidelines, standards of care, scientific statements, consensus statements, frameworks, algoritmos e outros documentos produzidos pelas principais organizações científicas nacionais e internacionais. Esses documentos são fontes importantes para identificar evidências, compreender diferentes interpretações e reconhecer concordâncias e divergências na literatura.

Nenhuma recomendação foi incorporada exclusivamente pela autoridade da organização que a publicou. Sempre que necessário e possível, a diretriz buscou a evidência científica que fundamentou a recomendação original. A comparação entre documentos foi instrumento de análise, e não mecanismo de votação entre sociedades científicas. A diretriz pode, de forma fundamentada, divergir de recomendações de outras diretrizes quando a análise da evidência assim o justifica, e essas divergências são explicitadas.

3.16 Independência científica, cooperação e equilíbrio terapêutico

A elaboração e a interpretação das recomendações foram orientadas exclusivamente pela evidência científica e pelo interesse da saúde do paciente. A indústria farmacêutica, a de dispositivos e a de tecnologia têm participação relevante no financiamento e no desenvolvimento de grande parte da pesquisa clínica que sustenta as terapias contemporâneas para a obesidade, incluindo as terapias mais recentes e as mais antigas e acessíveis. Sua contribuição é reconhecida e valorizada por esta diretriz.

O financiamento de um estudo, por si só, não aumenta nem reduz seu valor científico. O desenho, o comparador, a seleção dos desfechos, a análise dos dados e a forma de relato dos resultados constituem critérios de avaliação aplicados igualmente a todos os estudos, independentemente de sua fonte de financiamento.

A diretriz assume o compromisso do equilíbrio terapêutico: todas as intervenções com fundamento científico foram avaliadas segundo os mesmos critérios, independentemente de seu interesse comercial, de seu custo ou de seu tempo de existência. Intervenções sem proteção patentária ou de baixo retorno financeiro frequentemente não recebem novos estudos de grande porte, ainda que permaneçam eficazes e seguras. Esse fenômeno é documentado na literatura sobre reposicionamento de medicamentos[111].

Quando a escassez de ensaios recentes refletir ausência de incentivo econômico, e não ausência de eficácia, essa condição é explicitada, e a intervenção é avaliada pela totalidade da evidência disponível, conforme o Perfil Integrado de Evidência.

A elaboração desta diretriz foi financiada exclusivamente com recursos próprios da SBEMO. Nenhuma entidade com interesse comercial participou da definição do escopo, da seleção e interpretação das evidências ou da redação das recomendações. Todos os autores e revisores relacionados na página de créditos declararam não possuir conflitos de interesse relacionados a esta diretriz, em coerência com os princípios de transparência da Guidelines International Network e do Institute of Medicine[75,80,116].

3.17 Revisão, transparência, rastreabilidade e atualização

Antes da publicação, o documento foi submetido à revisão integral pelo grupo elaborador, à análise dos diretores médicos das sociedades signatárias e à aprovação da diretoria da SBEMO. A versão de trabalho foi ainda submetida a auditoria externa, com aplicação do instrumento AGREE II, e cada achado foi analisado pelo grupo elaborador e incorporado quando cientificamente pertinente. As modificações resultantes do processo de revisão foram registradas.

Cada afirmação clínica relevante possui fundamentação bibliográfica rastreável, por meio de chamada numérica no texto. As referências são apresentadas em lista única ao final do documento, numeradas pela ordem de citação, segundo o estilo Vancouver adotado pelo International Committee of Medical Journal Editors. A estrutura e o relato do processo metodológico seguem os princípios de transparência dos instrumentos AGREE II e RIGHT, incluindo a clareza do escopo, a identificação dos participantes, a explicitação dos métodos, a fundamentação das recomendações, a declaração de conflitos de interesse e o planejamento da atualização[76,78].

A medicina da obesidade apresenta rápida evolução científica. Novos medicamentos, novas indicações, estudos de desfechos cardiovasculares, renais, hepáticos e respiratórios, e dados sobre composição corporal, saúde mental, segurança, manutenção e prática clínica real podem modificar o conhecimento disponível em intervalos curtos. Por essa razão, a literatura será monitorada de forma periódica e estruturada. Recomendações específicas poderão ser atualizadas antes da revisão integral do documento quando novas evidências tiverem potencial para modificar substancialmente a prática clínica[117,118]. Cada atualização respeitará os mesmos princípios de transparência, independência e análise crítica empregados na elaboração inicial, e as versões serão identificadas com data, de modo que nenhuma recomendação permaneça inalterada apenas por pertencer à versão originalmente publicada.

3.18 Síntese do princípio metodológico

A metodologia desta diretriz reconhece o valor das principais estruturas internacionais de desenvolvimento de diretrizes e não pretende substituí-las por opinião individual ou por um modelo menos rigoroso. Sua opção metodológica consiste em não reduzir a interpretação científica a uma classificação resumida e em tornar explícitos, para cada recomendação, os elementos que uma letra ou um número não são capazes de expressar: a natureza da evidência, a convergência entre suas diferentes fontes, a magnitude do benefício, a experiência acumulada de segurança, o acesso, a condição regulatória e as incertezas remanescentes.

Uma diretriz é um instrumento de orientação da prática clínica, e não um conjunto de regras absolutas. Seu objetivo não é produzir unanimidade artificial, estabelecer verdades definitivas ou conferir às recomendações certeza superior àquela sustentada pela ciência. O objetivo é oferecer uma interpretação científica clara, independente, rastreável e clinicamente útil, capaz de orientar o tratamento da obesidade nas diferentes realidades do país e de fazê-lo chegar ao maior número possível de pessoas.

CAPÍTULO 4

DIAGNÓSTICO, AVALIAÇÃO CLÍNICA E ESTADIAMENTO DA OBESIDADE

4.1 Definição e conceito de doença

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, progressiva e recorrente[20,21]. Caracteriza-se por excesso de adiposidade ou por adiposidade disfuncional, capaz de comprometer a saúde, a função e a qualidade de vida. A Organização Mundial da Saúde define a obesidade como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que representa risco à saúde[3,119]. Essa definição permanece útil do ponto de vista epidemiológico, mas tem limites para a decisão clínica individual.

O conceito contemporâneo desloca o foco do peso corporal para três elementos:

- a quantidade de tecido adiposo;
- a sua distribuição;
- as suas consequências estruturais e funcionais sobre órgãos e sistemas.

Por isso, o diagnóstico na prática clínica não se esgota na balança. Ele integra antropometria, avaliação de distribuição e de composição corporal, história clínica, rastreamento de complicações e avaliação do impacto funcional e psicossocial. A expressão clínica da doença é modulada também pela função do tecido adiposo, pela interação com a massa muscular, pela suscetibilidade genética, pelo comportamento alimentar e por fatores ambientais, sociais e biológicos.

O diagnóstico e a avaliação clínica devem, portanto, responder a cinco perguntas complementares:

1. Existe excesso de adiposidade?
2. Qual é a sua distribuição?
3. Qual é a composição corporal e qual é a reserva funcional da pessoa?
4. Existem complicações, disfunção orgânica ou limitação funcional atribuíveis ou associadas à adiposidade?
5. Que fatores biológicos, comportamentais, ambientais e clínicos contribuem para a doença e podem modificar o tratamento?

As respostas constituem o perfil clínico integrado, que fundamenta o estadiamento, a definição dos objetivos terapêuticos e a escolha da intensidade do tratamento.

A SBEMO adota a compreensão da obesidade como doença, e não como fator de risco isolado ou consequência de escolhas individuais. Essa posição tem implicações práticas:

- legitima o diagnóstico registrado em prontuário;
- justifica o seguimento longitudinal;
- sustenta o acesso a todas as modalidades terapêuticas;
- combate a atribuição moral de culpa, que é reconhecidamente prejudicial ao cuidado.

A linguagem utilizada deve colocar a pessoa em primeiro lugar (“pessoa com obesidade”). Expressões estigmatizantes devem ser evitadas, conforme o consenso internacional para o fim do estigma da obesidade[67].

4.2 Modelos diagnósticos contemporâneos: crescente convergência

Nos últimos anos, diferentes grupos propuseram modelos que superam a classificação exclusivamente baseada no índice de massa corporal (IMC). Apesar de diferenças terminológicas, esses modelos mostram crescente convergência em três pontos:

- o IMC é ferramenta de rastreamento, não de diagnóstico definitivo;
- a confirmação do excesso ou da disfunção da adiposidade exige medidas adicionais;
- o diagnóstico deve incorporar as repercussões clínicas.

Doença crônica baseada na adiposidade. A American Association of Clinical Endocrinology propôs o termo "doença crônica baseada na adiposidade" (ABCD). O termo reúne a dimensão quantitativa e a dimensão de complicações[46,54]. A proposta foi discutida também pela European Association for the Study of Obesity (EASO)[55]. O algoritmo da AACE atualizado em 2025 mantém a avaliação de complicações como eixo da decisão terapêutica[53].

Modelo da EASO de 2024. O novo enquadramento da EASO, publicado em 2024, admite o diagnóstico de obesidade em pessoas com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² quando há relação cintura-estatura acima de 0,5 associada a comprometimento médico, funcional ou psicológico[21]. Assim, reconhece que o risco não depende apenas da massa total.

Comissão do Lancet Diabetes & Endocrinology de 2025. A comissão distinguiu obesidade pré-clínica de obesidade clínica[20].

- *Obesidade pré-clínica:* excesso de adiposidade com função orgânica preservada, mas com risco aumentado.
- *Obesidade clínica:* excesso de adiposidade com sinais objetivos de disfunção de órgãos ou limitação das atividades da vida diária.

A comissão também propôs que o excesso de adiposidade seja confirmado por pelo menos uma medida antropométrica além do IMC (circunferência da cintura, relação cintura-quadril ou relação cintura-estatura), ou por duas medidas antropométricas, ou por medida direta de gordura corporal[20]. Exceção são os indivíduos com IMC acima de 40 kg/m², em quem o excesso de adiposidade pode ser presumido.

Standards of Care in Overweight and Obesity de 2026. A seção de rastreamento, diagnóstico, avaliação e estadiamento, publicada em 2026 pelo comitê de prática profissional da American Diabetes Association dedicado à obesidade, adotou critério operacional próprio[56]. Para adultos sem ancestralidade asiática, considera obesidade o IMC de 30 kg/m² ou mais, ou o IMC entre 25 e 29,9 kg/m² associado a relação cintura-estatura de 0,5 ou mais ou a circunferência da cintura aumentada. Utiliza pontos de corte menores para populações asiáticas, recomenda o rastreamento anual pelo IMC com atenção à trajetória do peso e emprega o EOSS para estratificação de risco.

Estadiamento clínico. O Edmonton Obesity Staging System (EOSS) antecipou essa lógica ao estadiar a obesidade pela presença e gravidade de comprometimentos metabólicos, físicos e psicológicos[120,121]. Em coorte populacional, mostrou valor prognóstico para mortalidade independente do IMC.

Os modelos não são idênticos e não devem ser apresentados como se utilizassem os mesmos critérios. A convergência está no princípio (o IMC isolado é insuficiente para caracterizar a doença, seu risco e sua gravidade), e não nos pontos de corte nem na terminologia.

A SBEMO considera esses modelos complementares e não excludentes. Para a prática brasileira, esta diretriz adota uma síntese operacional:

- o IMC é o ponto de entrada;
- a distribuição e, quando disponível, a composição corporal confirmam e qualificam o diagnóstico;
- as complicações e o impacto funcional definem o estágio;

- o fenótipo de comportamento alimentar e o contexto psicossocial completam o perfil clínico que orienta o tratamento.

Essa síntese não cria nova nomenclatura. Ela organiza, em sequência clínica, elementos já presentes nos modelos de referência.

4.3 Índice de massa corporal

O IMC (peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) permanece a medida mais utilizada para rastreamento populacional e clínico, por ser simples, barato e reprodutível. Na análise colaborativa de 57 estudos prospectivos com cerca de 900 mil adultos, a mortalidade foi mínima entre 22,5 e 25 kg/m²[12]. Acima desse intervalo, cada aumento de 5 kg/m² associou-se a aumento de cerca de 30% na mortalidade total.

O IMC tem, porém, limitações diagnósticas importantes. Ele não distingue massa gorda de massa magra, não informa a distribuição da gordura e varia em sua relação com a adiposidade conforme sexo, idade e etnia.

- Em metanálise, o IMC de 30 kg/m² ou mais apresentou sensibilidade de cerca de 50% e especificidade de cerca de 90% para identificar excesso de adiposidade medido por métodos de referência[122]. Em outras palavras, deixa de reconhecer aproximadamente metade das pessoas com excesso de gordura corporal.
- Estudos de base populacional confirmaram essa baixa sensibilidade, sobretudo em homens e em idosos, nos quais a perda de massa magra pode mascarar o excesso de gordura[123].

Quadro 4.1. Classificação do estado nutricional pelo IMC em adultos[119]

IMC (kg/m²)	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5 a 24,9	Eutrofia
25,0 a 29,9	Sobrepeso (pré-obesidade)
30,0 a 34,9	Obesidade grau I
35,0 a 39,9	Obesidade grau II
≥ 40,0	Obesidade grau III

Nota: em pessoas de ascendência asiática, a consulta de especialistas da OMS propôs pontos de ação mais baixos (23 e 27,5 kg/m²)[124]. Na população brasileira, de grande miscigenação, a interpretação deve considerar o conjunto de medidas descritas a seguir, e não apenas o IMC.

O IMC deve ser registrado em todas as consultas de adultos, pelo menos anualmente. Deve ser interpretado como primeiro passo, e não como diagnóstico final. Em idosos, em atletas e em pessoas com edema, ascite ou amputações, sua interpretação exige cautela adicional.

4.4 Distribuição da adiposidade

A distribuição da gordura corporal, em especial o acúmulo visceral e ectópico (fígado, coração, pâncreas, músculo), associa-se a risco cardiometabólico independentemente do IMC[125]. A circunferência da cintura é, por isso, considerada um sinal vital na prática clínica, segundo consenso internacional[52].

Em análise agrupada de cerca de 650 mil adultos, a circunferência da cintura associou-se de forma gradual à mortalidade em todas as categorias de IMC, inclusive no intervalo de eutrofia[126]. Associação semelhante foi descrita em idosos de 65 a 74 anos[127].

A relação cintura-estatura (RCEst) tem a vantagem de um ponto de corte único e simples, de 0,5 (“a

cintura deve medir menos que a metade da altura"). Em revisão sistemática com metanálise, mostrou desempenho superior ao IMC e à circunferência da cintura isolada para discriminar fatores de risco cardiometabólico[128]. A diretriz britânica de 2025 propôs faixas para a RCEst em adultos: adiposidade central saudável de 0,4 a 0,49, aumentada de 0,5 a 0,59 e elevada a partir de 0,6[129].

A técnica de medida deve ser padronizada. A OMS recomenda medir a cintura no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, ao final de uma expiração normal, com fita inextensível[130].

Quadro 4.2. Medidas de distribuição da adiposidade e pontos de corte operacionais adotados pela SBEMO[130,131]

Medida	Ponto de corte	Interpretação
Circunferência da cintura	≥ 90 cm (homens); ≥ 80 cm (mulheres)	Risco aumentado (pontos de corte harmonizados para populações sul e centro-americanas)
Circunferência da cintura	≥ 102 cm (homens); ≥ 88 cm (mulheres)	Risco substancialmente aumentado
Relação cintura-estatura	> 0,5	Excesso de adiposidade central
Relação cintura-quadril	≥ 0,90 (homens); ≥ 0,85 (mulheres)	Risco aumentado (OMS)

Os pontos de corte de circunferência da cintura devem ser interpretados dentro do referencial que os originou. Os valores de 90 e 80 cm derivam dos critérios harmonizados de síndrome metabólica para populações sul e centro-americanas[131]. Os valores de 102 e 88 cm derivam de referenciais norte-americanos e são os utilizados nos Standards of Care de 2026 para adultos sem ancestralidade asiática[56]. Esses valores não são limiares biológicos intercambiáveis.

A SBEMO adota a RCEst acima de 0,5 como critério operacional preferencial de confirmação do excesso de adiposidade central em adultos, por sua simplicidade e independência de sexo. A circunferência da cintura deve ser registrada em todas as avaliações, com a indicação do referencial utilizado. Quando a RCEst e a circunferência divergirem, prevalece a interpretação clínica do conjunto. A relação cintura-quadril é alternativa válida, porém de menor praticidade. No acompanhamento longitudinal, as medidas devem ser repetidas pela mesma técnica e, preferencialmente, pelo mesmo método.

4.5 Composição corporal e função muscular

A avaliação da composição corporal permite distinguir massa gorda de massa livre de gordura, identificar a obesidade sarcopênica e monitorar a qualidade da perda de peso. Este último ponto tornou-se mais relevante com terapias de grande eficácia, nas quais parte da perda corresponde a massa magra.

Massa livre de gordura, massa magra de tecidos moles e massa muscular não são termos equivalentes. A massa livre de gordura inclui o conteúdo mineral ósseo; a massa magra de tecidos moles estimada pela DXA o exclui, mas inclui água, órgãos e outros tecidos não adiposos, além do músculo esquelético. Portanto, alterações nesses compartimentos não devem ser interpretadas integralmente como perda ou ganho de músculo esquelético[132].

Bioimpedância elétrica. É acessível e não invasiva. Depende de condições padronizadas: jejum, hidratação, ausência de exercício prévio e bexiga vazia. Depende também de equações validadas para a população e o equipamento, e perde acurácia em extremos de IMC e em alterações do estado de hidratação[133]. No acompanhamento seriado, devem ser utilizados, sempre que possível, o mesmo equipamento, o mesmo algoritmo ou equação de estimativa e condições padronizadas de medida, e as diferenças devem ser interpretadas considerando a precisão do método e possíveis alterações da hidratação, sem atribuir automaticamente pequenas oscilações à perda ou ao ganho de tecido[133].

Absorciometria de raios X de dupla energia (DXA). Oferece estimativa regional de gordura, de massa magra e da gordura visceral, além da densidade mineral óssea (ver 4.10)[134]. O consenso da associação americana de endocrinologia clínica de 2025 considera excesso de gordura corporal valores acima de 25% em homens e de 32% em mulheres[53].

Na interpretação da composição corporal, devem ser consideradas referências populacionais de

adiposidade e de massa muscular apropriadas ao método empregado, preferencialmente nacionais quando disponíveis e validadas, contextualizando os resultados por sexo e faixa etária. Percentis e escores padronizados podem complementar a avaliação, mas não substituem pontos de corte diagnósticos: a posição na distribuição populacional não define, isoladamente, uma condição saudável. Na ausência de referências adequadas, a referência utilizada e suas limitações devem ser explicitadas.

Obesidade sarcopênica. O consenso ESPEN/EASO definiu um processo em duas etapas:

1. Rastreamento por suspeita clínica ou por questionários (como o SARC-F), em pessoas com IMC ou circunferência da cintura elevados[62,135].
2. Diagnóstico pela combinação de função muscular reduzida (força de preensão palmar ou teste de sentar e levantar) com massa muscular reduzida ajustada ao peso, medida por DXA ou bioimpedância[62].

O diagnóstico exige as duas alterações, a da função muscular e a da composição corporal, avaliadas nessa ordem. O consenso considera em risco todas as pessoas com sobrepeso ou obesidade acima de 70 anos, recomenda a massa magra apendicular ajustada ao peso como parâmetro preferencial na DXA e alerta que a bioimpedância pode subestimar a massa gorda e superestimar a massa livre de gordura com IMC acima de 34 kg/m². A obesidade sarcopênica é estadiada em estágio I, sem complicações atribuíveis às alterações da composição corporal e da função muscular, e estágio II, com ao menos uma dessas complicações[62]. A conduta está descrita em 5.10.

Pontos de corte de referência para força de preensão (EWGSOP2) são inferiores a 27 kg em homens e inferiores a 16 kg em mulheres[61]. O tempo acima de 15 segundos para cinco repetições do teste de sentar e levantar indica força reduzida[61].

A força de preensão relativa (ajustada ao IMC) associa-se a biomarcadores cardiovasculares[136]. No Brasil, revisão sistemática estimou prevalência relevante de obesidade sarcopênica em adultos e idosos, e o estudo FIBRA-RJ associou essa condição a pior funcionalidade[137,138].

A composição corporal também modifica o prognóstico em doenças específicas. Em oncologia, por exemplo, a massa muscular reduzida explica parte do chamado "paradoxo da obesidade"[139].

A SBEMO considera que força e função muscular, mais do que a massa isolada, são os parâmetros prioritários na prática ambulatorial. Elas devem ser avaliadas antes e durante tratamentos que levem a perda ponderal expressiva, sobretudo em idosos e em pessoas com fragilidade, sarcopenia prévia ou baixa reserva funcional.

4.6 Anamnese

A anamnese da pessoa com obesidade deve ser estruturada, empática e livre de julgamento. A abordagem dos "5 As" modificada, adotada pela diretriz canadense, é um modelo prático de entrada[47,140]:

- pedir permissão para falar sobre o peso;
- avaliar riscos e causas;
- aconselhar sobre opções;
- acordar metas realistas;
- apoiar (assistir) o seguimento.

História do peso. Deve incluir:

- idade de início do ganho;
- peso máximo e mínimo na vida adulta;

- momentos de ganho acelerado (gestações, menopausa, mudança de trabalho, cessação do tabagismo, início de medicamentos, eventos de vida);
- tentativas prévias de tratamento, com resultados e motivos de interrupção;
- uso prévio de antiobesidade e eventos adversos.

A classificação da obesidade com base na história do peso foi avaliada em pessoas com obesidade no Brasil, com boa aceitação[83,84]. Dados nacionais recentes também descrevem percepções sobre obesidade, hábitos, estigma e comportamento alimentar que devem informar a forma da conversa clínica[83].

Medicamentos. Deve-se revisar o uso de fármacos associados a ganho de peso[141]. Exemplos:

- antipsicóticos atípicos;
- alguns antidepressivos e estabilizadores de humor;
- anticonvulsivantes;
- glicocorticoides;
- insulina, sulfonilureias e glitazonas;
- alguns betabloqueadores;
- anti-histamínicos;
- acetato de medroxiprogesterona de depósito;
- inibidores de integrase da terapia antirretroviral;
- gabapentinoides (gabapentina e pregabalina)[141,142].

A lista completa, por especialidade, com as alternativas de menor impacto ponderal, consta do Quadro 10.4.

A substituição por alternativas neutras ou favoráveis ao peso deve ser considerada sempre que clinicamente segura e em conjunto com o médico prescritor[141].

História familiar. Abrange obesidade grave ou de início precoce, diabetes de início precoce, doença cardiovascular prematura, dislipidemias, doença hepática, cirurgia bariátrica em familiares e possíveis síndromes genéticas.

Outros eventos associados ao ganho. Imobilização, doenças intercorrentes, trabalho em turnos, privação de sono e estresse prolongado.

Padrão e qualidade da alimentação. A anamnese deve identificar o padrão alimentar habitual: número e horários das refeições, regularidade, refeições fora de casa, consumo de alimentos ultraprocessados, de bebidas açucaradas e de bebidas alcoólicas, e consumo de frutas, hortaliças, leguminosas, cereais integrais e fontes proteicas[143,144]. O recordatório alimentar de 24 horas, o diário alimentar ou o questionário de frequência alimentar podem ser utilizados conforme o contexto, e a avaliação detalhada pelo nutricionista orienta a terapia nutricional (Capítulo 6).

Atividade física, comportamento sedentário e aptidão. Ver Capítulo 7.

Sono. Inclui duração, regularidade, ronco, apneias testemunhadas e sonolência diurna (ver 4.9, 4.10 e Capítulo 9).

Saúde mental. O rastreamento de sintomas depressivos e ansiosos pode ser feito com instrumentos breves, como o PHQ-9 (escore de 10 ou mais sugere depressão moderada) e o GAD-7[145,146]. Pontos que merecem atenção:

- o item 9 do PHQ-9 exige avaliação imediata quando positivo;
- o rastreamento de sintomas de déficit de atenção e hiperatividade (por exemplo, pela escala ASRS) é útil, dada a associação com compulsão alimentar e as implicações para a escolha farmacológica (Capítulo 10)[147];

- uso de álcool, tabaco e outras substâncias.

Saúde reprodutiva. Inclui padrão menstrual, sinais de hiperandrogenismo, desejo de gestação, método contraceptivo, menopausa e, nos homens, sintomas de hipogonadismo.

Contexto social. Inclui condição socioeconômica, insegurança alimentar, rede de apoio, jornada de trabalho, acesso a alimentos e a espaços de atividade física, e experiências de estigma e discriminação.

Expectativas e prioridades da pessoa. A conversa deve abordar metas desejadas, motivações e barreiras percebidas[56,148].

O comportamento alimentar, pela sua relevância para a escolha das intervenções comportamentais e farmacológicas, é tratado em item próprio (4.7).

4.7 Avaliação do comportamento alimentar e fenótipos

4.7.1 Racional

A obesidade é heterogênea em seus mecanismos e em sua resposta ao tratamento. A identificação de subgrupos clínicos com mecanismos predominantes distintos é uma estratégia proposta para melhorar a correspondência entre pessoa e intervenção[149].

Entre os componentes dessa heterogeneidade, o comportamento alimentar é o mais acessível à avaliação clínica. Ele inclui:

- o padrão de fome, saciação e saciedade;
- a regulação emocional da alimentação;
- a resposta hedônica ao alimento;
- a perda de controle;
- a distribuição das ingestões ao longo do dia.

O grupo da Mayo Clinic descreveu fenótipos fisiopatológicos a partir de testes quantitativos[150]. Os testes incluíam ingestão em refeição livre, esvaziamento gástrico, questionários psicológicos e calorimetria. Os fenótipos foram:

- "cérebro faminto": saciação anormal, com necessidade de maior volume para encerrar a refeição;
- "intestino faminto": saciedade de curta duração, com retorno precoce da fome;
- "fome emocional": comer hedônico ou motivado por emoções;
- "gasto lento": baixo gasto energético.

Em estudo pragmático, não randomizado, realizado em clínica de obesidade, a escolha da farmacoterapia guiada por esses fenótipos associou-se a maior perda de peso em 12 meses do que a escolha não guiada (15,9% versus 9,0%)[151]. Em estudo de prova de conceito, também não randomizado, intervenção de estilo de vida adaptada ao fenótipo associou-se a maior perda de peso do que a intervenção padrão[152]. Esses resultados são promissores, mas geradores de hipóteses. Limitam a generalização:

- o desenho não randomizado e de centro único;
- o uso de testes laboratoriais pouco disponíveis;
- o emprego de fármacos que hoje não estão disponíveis no Brasil;
- a ausência de replicação independente;
- a ausência de demonstração de superioridade em desfechos clínicos além da perda de peso.

Em paralelo, foram desenvolvidos instrumentos clínicos para identificar fenótipos de comportamento alimentar sem exames especializados.

- *Escala de Fenótipos de Comportamento Alimentar* (*EFCA*). Desenvolvida na Argentina, tem 16 itens em escala Likert de cinco pontos e cinco fenótipos[153]: desorganizado, hedônico, compulsivo, emocional/beliscador e hiperfágico. Foi validada por análise fatorial confirmatória em 300 adultos.
- *Versão brasileira da EFCA.* Foi validada para o português do Brasil, com boa consistência interna (alfa de Cronbach de 0,83) em 206 participantes[154]. É hoje o instrumento multidimensional breve com validação nacional mais diretamente voltado a esse fim.
- *Dados de mundo real no Brasil.* Estudo retrospectivo em ambulatório de São Paulo, publicado em 2026, avaliou 66 adultos que responderam precocemente ao tratamento (perda de 5% ou mais em três meses)[155]. Descreveu reduções em diferentes dimensões da EFCA com semaglutida, tirzepatida, naltrexona-bupropiona, topiramato e sibutramina, com perfis distintos entre os fármacos. Por exemplo, a maior redução de comer emocional ocorreu com naltrexona-bupropiona, e as reduções do comer hedônico, emocional e hiperfágico foram amplas com os agonistas incretínicos. Os próprios autores ressaltam as limitações[155]: desenho retrospectivo, grupos pequenos, amostra enriquecida de respondedores, ausência de comparação formal entre fármacos e, no caso da tirzepatida, doses limitadas a 5 mg semanais. Os dados geram hipóteses, mas não demonstram que a escolha inicial do fármaco guiada pela EFCA melhore desfechos.

É importante registrar que os fenótipos da EFCA são construtos comportamentais definidos por questionário. Eles não equivalem aos fenótipos fisiopatológicos da Mayo Clinic, embora se sobreponham parcialmente (por exemplo, hiperfágico e saciação anormal; emocional e fome emocional).

4.7.2 Definições operacionais e instrumentos

O Quadro 4.3 apresenta os padrões de comportamento alimentar de maior relevância clínica, suas definições operacionais e os instrumentos validados disponíveis, com ênfase nos que têm versão brasileira.

Quadro 4.3. Padrões de comportamento alimentar, definições operacionais e instrumentos

Padrão	Definição operacional	Instrumento sugerido (validação no Brasil)
Beliscador (grazing)	Ingestão repetitiva, não planejada, de pequenas ou moderadas quantidades ao longo do dia, fora das refeições. Subtipos: com perda de controle (compulsivo) e sem perda de controle (distraído)	Rep(eat)-Q (sim); subescala emocional/beliscador da EFCA (sim)[156--158]
Compulsão alimentar / transtorno de compulsão alimentar (TCA)	Episódios de ingestão de grande quantidade em período delimitado, com sensação de perda de controle. Para TCA (DSM-5-TR): pelo menos 1 vez por semana por 3 meses, com sofrimento marcado e sem compensações regulares	Escala de Compulsão Alimentar Periódica, ECAP/BES (sim): < 18 sem compulsão; 18 a 26 moderada; ≥ 27 grave. Diagnóstico confirmado por entrevista clínica[159--162]
Comer emocional	Ingestão desencadeada por emoções negativas (ansiedade, tristeza, tédio, raiva), sem fome fisiológica	TFEQ-R21, dimensão alimentação emocional (sim); DEBQ; subescala emocional da EFCA (sim)[153,163,164]
Fome aumentada / saciação deficiente (hiperfágico)	Necessidade de grandes volumes para encerrar a refeição; refeições volumosas e rápidas	Subescala hiperfágica da EFCA (sim); escalas visuais analógicas de fome e plenitude; entrevista estruturada[153,165]
Saciedade reduzida	Retorno precoce da fome após a refeição; intervalos curtos entre ingestões	Entrevista estruturada; escalas visuais analógicas pré e pós-refeição[150,165]
Comer noturno / síndrome do comer noturno	25% ou mais da ingestão diária após o jantar e/ou 2 ou mais despertares noturnos com ingestão por semana, com consciência do episódio e sofrimento ou prejuízo	Night Eating Questionnaire, NEQ (sim): ≥ 25 sugere; ≥ 30 mais específico[166--168]
Hedônico / ``dependência alimentar''	Ingestão guiada por recompensa e pela disponibilidade de alimentos altamente palatáveis, com pensamento intrusivo sobre comida. ``Dependência alimentar'' não é diagnóstico reconhecido no DSM-5-TR	Yale Food Addiction Scale 2.0 modificada, mYFAS 2.0 (sim); Power of Food Scale; subescala hedônica da EFCA (sim)[169--172]
Desorganizado	Horários irregulares, omissão de refeições e compensação posterior, ausência de planejamento alimentar	Subescala desorganizada da EFCA (sim); recordatório e diário alimentar[153]

Padrão	Definição operacional	Instrumento sugerido (validação no Brasil)
Restrição cognitiva rígida	Controle restritivo, frequentemente alternado com desinibição	TFEQ-R21, dimensão restrição cognitiva (sim)[163,173,174]

Transtornos restritivos e compensatórios. Antes de prescrever dietas restritivas ou fármacos com efeito anorexígeno, é necessário afastar ativamente bulimia nervosa, anorexia nervosa atípica e comportamentos compensatórios (vômitos, uso de laxantes ou diuréticos, exercício compensatório). Isso vale inclusive em pessoas com IMC elevado. O questionário SCOFF pode ser usado como rastreamento breve, e qualquer resultado positivo requer avaliação especializada[175].

4.7.3 Aplicação na prática

A SBEMO propõe aplicação escalonada, compatível com os níveis de acesso definidos na Metodologia (Capítulo 3).

Cuidado essencial. Todas as pessoas devem ser questionadas, na avaliação inicial, por perguntas clínicas estruturadas sobre:

1. fome e plenitude: quanto precisa comer para se sentir satisfeito e quanto tempo dura a saciedade; 2. episódios de perda de controle;
2. ingestão entre refeições sem planejamento;
3. relação entre emoções e alimentação;
4. ingestão após o jantar ou durante a noite;
5. pensamento intrusivo e desejo intenso por alimentos específicos;
6. regularidade dos horários;
7. comportamentos compensatórios.

Cuidado ampliado. Quando a entrevista sugerir um padrão relevante, ou como rotina em serviços com equipe multiprofissional, deve ser considerada a aplicação da EFCA na versão brasileira. A ela se somam os instrumentos específicos do padrão identificado: ECAP para compulsão, NEQ para comer noturno, Rep(eat)-Q para beliscar, mYFAS 2.0 para padrão hedônico e TFEQ-R21 para alimentação emocional e restrição.

Cuidado avançado. Em centros de referência e em pesquisa, a fenotipagem pode incluir[150,165]:

- testes de ingestão livre;
- escalas visuais analógicas padronizadas de fome e saciedade;
- calorimetria indireta;
- avaliação psicológica ou psiquiátrica estruturada.

Três princípios orientam a interpretação:

- Os padrões não são mutuamente excludentes. Recomenda-se registrar o padrão dominante e os secundários.
- Os padrões podem se modificar com o tratamento, inclusive com a farmacoterapia, e devem ser reavaliados ao longo do seguimento.
- Os instrumentos são de rastreamento e caracterização. O diagnóstico de transtornos alimentares (como o TCA e a síndrome do comer noturno) exige avaliação clínica.

4.7.4 Articulação com os capítulos terapêuticos

A caracterização do comportamento alimentar tem duas finalidades práticas, desenvolvidas nos capítulos seguintes.

Primeira finalidade: orientar a intervenção comportamental e nutricional (Capítulos 6 e 8). Exemplos:

- terapia cognitivo-comportamental e abordagens específicas para a compulsão;
- estratégias de regulação emocional e de atenção plena no comer emocional;
- estruturação de horários e do ambiente alimentar nos padrões desorganizado e beliscador;
- intervenções sobre cronologia alimentar e sono no comer noturno;
- manejo do ambiente e da exposição a alimentos ultraprocessados no padrão hedônico.

Segunda finalidade: contribuir para a individualização da farmacoterapia (Capítulo 10). A escolha de fármacos pode considerar o padrão predominante, por exemplo:

- agentes que atuam sobre saciação e saciedade;
- agentes com ação sobre circuitos de recompensa;
- opções com evidência em compulsão alimentar.

O Capítulo 10 detalha o grau de evidência de cada associação, as indicações aprovadas, o uso fora de bula e a condição regulatória.

A SBEMO destaca que a fenotipagem comportamental é um elemento de individualização, e não um critério de elegibilidade. No estágio atual da evidência, ela pode enriquecer a anamnese, identificar gatilhos e barreiras, orientar intervenções nutricionais e comportamentais e apoiar a decisão compartilhada. Não deve, porém, constituir critério isolado ou obrigatório para a escolha inicial da farmacoterapia, nem retardar ou substituir a indicação das modalidades terapêuticas de maior eficácia quando estas estão indicadas, acessíveis e sustentáveis.

4.7.5 Limitações da evidência

- A maior parte da evidência sobre fenotipagem para orientar tratamento vem de estudos não randomizados, de centro único e com testes pouco disponíveis[151,152,154].
- A validação brasileira da EFCA é recente e avaliou propriedades psicométricas, não o valor preditivo de resposta terapêutica.
- Não há, até o momento, ensaio clínico randomizado que demonstre que a escolha guiada por instrumentos de comportamento alimentar melhore desfechos clínicos de longo prazo.

Por isso, a recomendação correspondente (R6) distingue o rastreamento clínico, que é recomendado, do uso de instrumentos e da fenotipagem para orientar a terapêutica, que devem ser considerados.

4.8 Exame físico

O exame físico deve incluir:

- peso, altura, IMC, circunferência da cintura e RCEst, com registro da técnica utilizada;
- pressão arterial, aferida com manguito de tamanho adequado à circunferência do braço (manguitos pequenos superestimam a pressão);
- frequência cardíaca;
- pele: acantose nigricans e acrocórdons (marcadores de resistência à insulina), estrias violáceas largas, equimoses fáceis, intertrigo, hidradenite e sinais de insuficiência venosa e linfedema;

- sinais de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, alopecia androgenética) e de hipogonadismo;
- sinais sugestivos de hipercortisolismo: pletora facial, gibosidade, fraqueza muscular proximal, estrias violáceas e osteoporose precoce;
- tireoide;
- circunferência do pescoço e avaliação da via aérea (escala de Mallampati) como apoio ao rastreamento de apneia do sono;
- distribuição atípica de gordura, sugestiva de lipodistrofia, e características sugestivas de lipedema (acúmulo simétrico e doloroso em membros, com poupança de pés e mãos), doença distinta da obesidade (4.12);
- avaliação osteoarticular, da marcha e da mobilidade;
- edema e linfedema;
- sinais de doença hepática avançada (eritema palmar, telangiectasias, esplenomegalia, ascite);
- sinais cardiovasculares e respiratórios (estertores, turgência jugular, sopros, sinais de hipoventilação);
- sinais de perda muscular ou de baixa reserva funcional;
- força de preensão palmar e teste de sentar e levantar, quando indicados (ver 4.5).

O exame deve ser realizado com equipamentos adequados (balança com capacidade suficiente, macas, cadeiras e manguitos apropriados) e em ambiente que preserve a privacidade e a dignidade da pessoa.

4.9 Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial tem três objetivos:

- identificar complicações e comorbidades frequentemente não diagnosticadas;
- estabelecer a linha de base para o seguimento e para a segurança da terapêutica;
- investigar causas secundárias quando houver suspeita clínica.

A SBEMO propõe organizar os exames em três grupos: painel essencial, exames condicionais e exames não recomendados de rotina (Quadro 4.4). A seleção deve considerar o risco individual, a disponibilidade e o custo, evitando a solicitação indiscriminada.

4.9.1 Painel essencial

Metabolismo glicídico. Glicemia de jejum e hemoglobina glicada para rastreamento de diabetes e de pré-diabetes, segundo os critérios da American Diabetes Association[176]. O teste oral de tolerância à glicose deve ser considerado quando os resultados forem limítrofes ou discordantes, ou em situações em que a hemoglobina glicada é menos confiável[176]: anemias, hemoglobinopatias, doença renal avançada e gestação.

Perfil lipídico. Inclui colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, LDL-colesterol e colesterol não HDL.

Função hepática. ALT e AST, com contagem de plaquetas. Esse conjunto permite calcular o índice FIB-4 (ver 4.9.3)[177].

Função renal. Creatinina com taxa de filtração glomerular estimada.

Hemograma. Incluído no painel essencial porque a contagem de plaquetas é necessária ao cálculo do FIB-4, e porque permite identificar anemia e deficiências nutricionais antes de intervenções de grande impacto ponderal.

Hormônio tireoestimulante (TSH). Há divergência entre as recomendações internacionais. A diretriz da European Society of Endocrinology recomenda avaliar a função tireoidiana em todas as pessoas com

obesidade[178]. Os Standards of Care de 2026 priorizam o TSH quando há sintomas ou suspeita clínica[56]. A SBEMO considera razoável a dosagem basal de TSH na avaliação inicial quando não houver avaliação recente, pelo baixo custo e pela sobreposição de sintomas. A dosagem é necessária quando há sintomas, história tireoidiana, alterações ao exame ou dislipidemia sem explicação. Pequenas elevações do TSH são frequentes na obesidade e podem reverter com a perda de peso[179,180]. Elevações discretas e isoladas não devem ser tratadas sem confirmação e sem considerar o T4 livre e a autoimunidade tireoidiana.

4.9.2 Exames condicionais

Relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina. Recomendada em pessoas com diabetes, hipertensão, doença cardiovascular ou taxa de filtração reduzida, segundo o KDIGO[181]. Deve ser considerada em pessoas com obesidade e pelo menos um fator de risco cardiometabólico adicional. A albuminúria é marcador precoce de lesão renal e de risco cardiovascular.

Vitamina B12. Indicada em usuários crônicos de metformina, especialmente na presença de anemia ou neuropatia. No seguimento do Diabetes Prevention Program, o uso prolongado de metformina associou-se a maior risco de deficiência[182]. Também está indicada antes e depois de cirurgia bariátrica e em dietas com baixa ingestão de alimentos de origem animal[183].

Ferro, ferritina, saturação de transferrina e folato. Indicados na presença de anemia ou sintomas sugestivos, antes de dietas muito restritivas ou de cirurgia bariátrica, e em mulheres com perdas menstruais aumentadas. A obesidade associa-se a deficiência de ferro[184]. A ferritina, por ser reagente de fase aguda, pode estar falsamente normal ou elevada no estado inflamatório da obesidade, e a saturação de transferrina auxilia a interpretação.

25-hidroxivitamina D. Não deve ser dosada rotineiramente apenas pela presença de obesidade, segundo a diretriz de 2024 da Endocrine Society[185]. Está indicada em situações com indicação própria: doença óssea, osteoporose, má absorção, doença renal crônica, avaliação pré e pós-cirurgia bariátrica e uso de fármacos que interferem no metabolismo da vitamina D.

Lipoproteína(a). Deve ser considerada ao menos uma vez na vida, para refinar a estimativa de risco cardiovascular, conforme consenso da European Atherosclerosis Society[186]. A apolipoproteína B pode ser útil quando há hipertrigliceridemia.

Testosterona total matinal em jejum, em homens com sintomas de hipogonadismo.

- Deve ser confirmada em segunda amostra[187].
- Como a obesidade reduz a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), a testosterona livre (medida ou calculada) é preferível em valores limítrofes[187].
- O hipogonadismo funcional associado à obesidade pode melhorar com a perda de peso.

Avaliação androgênica em mulheres. Em mulheres com irregularidade menstrual ou hiperandrogenismo, segue as recomendações internacionais para síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP; PMOS, na sigla internacional), anteriormente denominada síndrome dos ovários policísticos (SOP; PCOS, em inglês)[188,189]: testosterona total e livre ou índice de androgênio livre. A dosagem de prolactina e TSH serve para diagnóstico diferencial.

Teste de gravidez (beta-hCG). Indicado em mulheres com potencial reprodutivo, antes do início de farmacoterapia, quando a gestação não puder ser excluída clinicamente, já que os fármacos antiobesidade não devem ser utilizados durante a gestação. Deve-se discutir a contracepção.

Peptídeos natriuréticos (BNP ou NT-proBNP). Indicados quando houver suspeita de insuficiência cardíaca. Seus níveis são mais baixos na obesidade, o que pode levar a falso-negativos[190]. Alguns consensos sugerem reduzir os pontos de corte em cerca de 50% quando o IMC é de 35 kg/m² ou mais[190,191]. A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é particularmente associada à obesidade[191].

Investigação de hipercortisolismo. Reservada a pessoas com suspeita clínica (ver 4.11). Utiliza-se

um dos testes de primeira linha[192]: cortisol após 1 mg de dexametasona, cortisol salivar no fim da noite ou cortisol livre urinário de 24 horas. Em mulheres em uso de estrogênio oral, contraceptivo ou terapia hormonal, o aumento da globulina ligadora de cortisol eleva o cortisol sérico total e pode produzir resultado falso-positivo no teste de supressão com dexametasona; nessas mulheres, devem ser preferidos o cortisol salivar no fim da noite ou o cortisol livre urinário[192].

Testes genéticos. Devem ser considerados em pessoas com obesidade grave de início muito precoce (em geral antes dos 5 anos), hiperfagia intensa, consanguinidade, sinais sindrômicos ou história familiar sugestiva de forma monogênica[193]. Na prática brasileira, o acesso é limitado e a indicação deve ser criteriosa, preferencialmente em centro de referência.

4.9.3 Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD)

A nova nomenclatura de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) foi adotada por consenso multissocietário[194]. A diretriz conjunta EASL-EASD-EASO de 2024 e a orientação da AASLD de 2023 recomendam rastrear a fibrose avançada em pessoas com fatores de risco cardiometabólicos, entre eles a obesidade com complicações e o diabetes tipo 2[195,196].

O primeiro passo é o índice FIB-4, calculado com idade, AST, ALT e plaquetas[177].

- FIB-4 abaixo de 1,3: baixo risco de fibrose avançada. Repetir em um a três anos, conforme o risco.
- Em pessoas com 65 anos ou mais, utiliza-se o ponto de corte inferior de 2,0, pela menor especificidade do índice nessa faixa etária[197].
- FIB-4 igual ou acima de 1,3 (ou de 2,0 nos idosos): indica um segundo teste, preferencialmente a elastografia hepática (ver 4.10).
- FIB-4 acima de 2,67: alto risco[195]. Recomenda-se elastografia e encaminhamento ao hepatologista.

O FIB-4 tem menor acurácia abaixo dos 35 anos, faixa em que deve ser interpretado com cautela[197].

Aminotransferases normais não excluem MASLD nem fibrose.

4.9.4 Exames não recomendados de rotina

Insulina de jejum e índice HOMA-IR.

- Os ensaios de insulina são pouco padronizados entre laboratórios[198].
- Os pontos de corte não são universais[199].
- O resultado não modifica a conduta na pessoa com obesidade, cujas decisões se baseiam em glicemia, hemoglobina glicada, complicações e estágio clínico.
- Seu uso para o "diagnóstico de resistência à insulina" como entidade clínica isolada não é recomendado.

Proteína C reativa ultrassensível, leptina, adiponectina e outros biomarcadores inflamatórios ou de adiposidade. Têm valor em pesquisa, mas não modificam a conduta na prática clínica de rotina.

Painéis hormonais amplos sem suspeita clínica. Incluem cortisol, ACTH, IGF-1 e hormônio de crescimento, e testosterona em homens assintomáticos, entre outros.

Marcadores tumorais, painéis extensos de vitaminas e testes genéticos indiscriminados.

Insulina e HOMA-IR podem ter utilidade em pesquisa ou em questões clínicas selecionadas, mas não são necessários para estabelecer o diagnóstico de obesidade nem para definir a intensidade do tratamento.

Quadro 4.4. Avaliação laboratorial na pessoa com sobrepeso ou obesidade

Grupo	Exames	Observações
Painel essencial	Glicemia de jejum; hemoglobina glicada; perfil lipídico com colesterol não HDL; ALT, AST e plaquetas (FIB-4); creatinina e TFG estimada; hemograma; TSH	Linha de base e rastreamento de complicações
Condicionais	Albumina/creatinina urinária; B12; ferro, ferritina, saturação de transferrina e folato; 25(OH)D com indicação própria; lipoproteína(a) uma vez na vida; apolipoproteína B; testosterona (homens sintomáticos); androgênios (mulheres com suspeita de SOMP); beta-hCG antes de farmacoterapia; BNP/NT-proBNP se houver suspeita de insuficiência cardíaca; testes de rastreamento de hipercortisolismo se houver suspeita; testes genéticos em situações selecionadas; TOTG	Indicação conforme risco, sintomas e plano terapêutico
Não recomendados de rotina	Insulina de jejum e HOMA-IR; PCR ultrassensível e painéis inflamatórios; leptina, adiponectina; cortisol, ACTH, IGF-1, GH e testosterona em assintomáticos; marcadores tumorais; painéis extensos de vitaminas; 25(OH)D apenas pela obesidade; testes genéticos indiscriminados	Não modificam a conduta

4.10 Exames de imagem e métodos complementares

Os exames de imagem e os métodos complementares têm papel definido, mas seletivo. Devem ser indicados quando modificarem o diagnóstico, o estadiamento ou a conduta. A obesidade impõe limitações técnicas a vários métodos, que precisam ser conhecidas para evitar interpretações equivocadas (Quadro 4.5).

4.10.1 Ultrassonografia abdominal

A ultrassonografia é amplamente disponível e útil para identificar esteatose moderada a acentuada. Em metanálise, teve sensibilidade de cerca de 85% e especificidade de cerca de 94% nesse cenário[200]. Tem, porém, quatro limitações relevantes:

- baixa sensibilidade para esteatose leve;
- menor acurácia em pessoas com obesidade grave;
- dependência do operador;
- ausência de informação sobre fibrose, que é o principal determinante prognóstico da MASLD.

Por isso, a ultrassonografia não deve ser usada para estadiar a doença hepática, e um exame normal não exclui MASLD[195]. Ela permanece indicada para outros fins: avaliar sintomas biliares (a perda de peso rápida aumenta o risco de colelitíase), avaliar massas, e no preparo de procedimentos cirúrgicos.

4.10.2 Elastografia hepática

A elastografia transitória com medida da rigidez hepática é o segundo passo após um FIB-4 indeterminado ou elevado. Pode incluir o parâmetro de atenuação controlada (CAP), que estima a esteatose.

- Em pessoas com obesidade, deve ser utilizada a sonda XL, que reduz falhas e medidas não confiáveis[201].
- Rigidez abaixo de 8 kPa torna improvável a fibrose avançada[195].
- Valores iguais ou acima de 12 kPa indicam alta probabilidade e justificam acompanhamento especializado[195].
- A elastografia por ondas de cisalhamento associada à ultrassonografia é alternativa quando validada no serviço.
- Testes séricos de fibrose (como o ELF), onde disponíveis, podem substituir ou complementar a elastografia.

A ressonância magnética, com fração de gordura por densidade de prótons (MRI-PDFF) e elastografia por ressonância, é o método não invasivo de maior acurácia para quantificar gordura e fibrose[202]. Seu uso é reservado a casos selecionados e à pesquisa.

4.10.3 Absorciometria de raios X de dupla energia (DXA)

A DXA estima massa gorda, massa magra e massa óssea por região, além de estimar a gordura visceral. As posições oficiais da International Society for Clinical Densitometry orientam o laudo de composição corporal[132,134]. No acompanhamento por DXA, devem ser considerados o erro de precisão do método e, quando disponível para o parâmetro avaliado, a mudança mínima significativa estabelecida pelo serviço, e comparações longitudinais entre equipamentos diferentes exigem procedimentos apropriados de calibração cruzada[132].

Indicações em que a DXA deve ser considerada:

- suspeita de obesidade sarcopênica;
- monitoramento da massa magra em pessoas que terão perda de peso expressiva por farmacoterapia ou cirurgia, sobretudo idosos e pessoas com baixa reserva funcional;
- avaliação da densidade mineral óssea nas indicações habituais (mulheres na pós-menopausa com fatores de risco ou a partir de 65 anos, homens a partir de 70 anos ou com fatores de risco);
- avaliação antes e depois de cirurgia bariátrica.

Em metanálise de ensaios clínicos, a perda de peso induzida por dieta associou-se a redução da densidade mineral óssea do quadril[203]. Esse dado reforça a importância do exercício resistido e da adequação nutricional (Capítulos 6 e 7).

Limitações técnicas:

- o peso máximo e a largura da mesa variam conforme o equipamento;
- o excesso de tecido mole pode introduzir erro na medida da densidade óssea[204].

O laudo deve registrar essas limitações quando presentes.

4.10.4 Tomografia computadorizada e ressonância magnética

São os métodos de referência para quantificar a gordura visceral e a gordura ectópica, e a área muscular (por exemplo, na terceira vértebra lombar)[205]. Não são indicados de rotina para avaliar a adiposidade, pelo custo e, no caso da tomografia, pela radiação. Exames realizados por outras razões podem ser aproveitados de forma oportunística para avaliar a gordura visceral, a esteatose e a massa muscular.

4.10.5 Calorimetria indireta

As equações preditivas do gasto energético de repouso apresentam erro relevante em pessoas com obesidade, com subestimação ou superestimação individual frequente[206]. A calorimetria indireta pode ser considerada em situações selecionadas[207]:

- platô ponderal não explicado;
- suspeita de gasto energético reduzido;
- planejamento nutricional em obesidade grave ou em situações clínicas complexas;
- pesquisa.

A calorimetria integra a fenotipagem avançada descrita em 4.7.

4.10.6 Avaliação cardiovascular complementar

Eletrocardiograma de repouso. Não precisa ser realizado apenas pela presença de obesidade. Deve ser considerado quando há sintomas, doença cardiovascular conhecida, arritmia, fatores de risco relevantes, ou quando o resultado puder interferir na escolha terapêutica (por exemplo, antes de fármacos com efeito sobre a frequência cardíaca ou a condução).

Escore de cálcio coronariano. Não é exame de rotina baseado apenas na presença de obesidade. Em pessoas de risco cardiovascular intermediário ou limítrofe, quando a decisão preventiva permanece incerta após a avaliação convencional, a tomografia para escore de cálcio pode refinar a estratificação e a decisão sobre a intensidade do tratamento preventivo, especialmente o hipolipemiante[208,209].

- Escore zero reduz substancialmente o risco estimado.
- Valores de 100 ou mais, ou acima do percentil 75 para idade e sexo, favorecem a intensificação da prevenção[208].

Ecocardiograma. Indicado quando houver sintomas ou sinais sugestivos de insuficiência cardíaca, sopros ou hipertensão pulmonar suspeita. Na obesidade, a janela acústica pode ser limitada.

Escores clínicos como o H2FPEF incorporam a obesidade como variável e auxiliam a estimar a probabilidade de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em pessoas com dispneia[210].

Teste ergométrico ou cardiopulmonar de exercício. A aptidão cardiorrespiratória é um marcador prognóstico robusto, considerado "sinal vital" por posicionamento da American Heart Association[211]. O teste ergométrico ou o cardiopulmonar de exercício deve ser considerado:

- para quantificar a aptidão;
- para prescrever exercício de maior intensidade em pessoas sintomáticas ou de alto risco (Capítulo 7);
- para investigar dispneia de causa não esclarecida.

4.10.7 Avaliação do sono

O STOP-Bang foi validado em adultos brasileiros encaminhados à polissonografia[212]: com ponto de corte de 3, teve sensibilidade de 83,5% e especificidade de 45,5% para qualquer grau de apneia. É, portanto, instrumento de alta sensibilidade e baixa especificidade, adequado ao rastreamento. Em pessoas com STOP-Bang de 3 ou mais pontos, ou com sintomas sugestivos, deve-se confirmar o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono e estabelecer sua gravidade por estudo do sono. O STOP-Bang de 5 ou mais pontos indica alto risco[213].

- *Poligrafia domiciliar (tipo III):* aceitável em adultos com alta probabilidade pré-teste e sem comorbidades significativas, segundo a diretriz da American Academy of Sleep Medicine[214].
- *Polissonografia completa em laboratório (tipo I):* preferível em pessoas com doença cardiopulmonar significativa, doença neuromuscular, hipoventilação suspeita, uso crônico de opioides ou outros distúrbios do sono suspeitos[214].

4.10.8 Sistema musculoesquelético, hipotálamo-hipófise e outros

Sistema musculoesquelético. Radiografias, ultrassonografia, tomografia ou ressonância articulares devem ser solicitadas conforme sintomas e suspeita clínica, e não pela obesidade isoladamente. A radiografia articular, especialmente de joelhos, pode ser útil quando a osteoartrite modificar os objetivos terapêuticos ou a prescrição de exercício.

Hipotálamo e hipófise. A ressonância de hipófise ou do sistema nervoso central não integra a investigação de rotina. Está indicada quando a história, o exame ou a avaliação hormonal sugerirem doença hipotalâmica ou hipofisária.

Outros exames. Ultrassonografia de vias biliares, exames pélvicos, exames vasculares e outras modalidades devem ser orientados por sintomas, fatores de risco e tratamento planejado. A endoscopia digestiva alta e os demais exames do preparo pré-operatório são tratados no Capítulo 13.

O princípio geral é que os exames complementares devem responder a perguntas clínicas, e não simplesmente acompanhar o diagnóstico de obesidade.

Quadro 4.5. Exames de imagem e métodos complementares na pessoa com sobrepeso ou obesidade

Exame	Indicação principal	Limitações na obesidade
Ultrassonografia abdominal	Sintomas biliares, massas, preparo cirúrgico; detecção de esteatose moderada a acentuada	Baixa sensibilidade para esteatose leve; não avalia fibrose; dependente do operador
Elastografia hepática (com CAP)	FIB-4 ≥ 1,3 (≥ 2,0 se 65 anos ou mais)	Exige sonda XL; falhas em obesidade grave
DXA	Obesidade sarcopênica; monitorar massa magra na perda expressiva; densidade óssea nas indicações habituais; cirurgia bariátrica	Limite de peso e largura da mesa; erro na densidade óssea por excesso de tecido mole
Bioimpedância	Seguimento seriado da composição corporal	Depende de hidratação e de condições padronizadas; menor acurácia em extremos
Tomografia ou ressonância	Casos selecionados; uso oportunístico; MRI-PDFF e elastografia por ressonância em situações específicas	Custo; radiação (tomografia); disponibilidade
Calorimetria indireta	Platô não explicado; suspeita de gasto reduzido; obesidade grave; pesquisa	Disponibilidade; necessidade de protocolo padronizado
Eletrocardiograma	Fatores de risco cardiovascular; antes de fármacos com efeito sobre frequência ou condução	Alterações de voltagem e de eixo
Escore de cálcio coronariano	Risco cardiovascular intermediário ou limítrofe	Radiação baixa; não avalia placa não calcificada
Ecocardiograma; BNP/NT-proBNP	Suspeita de insuficiência cardíaca	Janela acústica limitada; peptídeos mais baixos na obesidade
Teste ergométrico ou cardiopulmonar	Quantificar aptidão; prescrição de exercício em alto risco; dispneia	Ergômetro e protocolo adequados à capacidade
Poligrafia ou polissonografia	STOP-Bang ≥ 3 ou sintomas	Tipo I preferível em comorbidade significativa
Radiografia articular	Osteoartrite que modifique metas ou prescrição de exercício	Indicada por sintomas, não pela obesidade
Ressonância de hipófise ou SNC	Suspeita de doença hipotalâmica ou hipofisária	Não é exame de rotina

4.11 Rastreamento das principais complicações

A avaliação deve procurar ativamente complicações que frequentemente permanecem sem sintomas ou sem diagnóstico. Conforme a idade e o risco, devem ser consideradas:

- pré-diabetes e diabetes tipo 2;
- hipertensão arterial;
- dislipidemia;
- doença cardiovascular aterosclerótica, com estimativa do risco cardiovascular por equação validada (por exemplo, as equações PREVENT, que incorporam função renal e permitem estimar o risco de insuficiência cardíaca)[215];
- insuficiência cardíaca, em especial com fração de ejeção preservada;
- fibrilação atrial;
- doença renal crônica;
- MASLD e esteato-hepatite (MASH);
- apneia obstrutiva do sono e síndrome de hipoventilação da obesidade;
- osteoartrite e limitação da mobilidade;

- doença do refluxo gastroesofágico;
- colelitíase;
- hiperuricemia e gota, quando clinicamente pertinentes;
- SOMP, infertilidade e disfunção reprodutiva;
- hipogonadismo masculino sintomático;
- incontinência urinária;
- hipertensão intracraniana idiopática;
- alterações oftalmológicas: pressão intraocular elevada, catarata e degeneração macular relacionada à idade;
- linfedema e insuficiência venosa;
- depressão, ansiedade e transtornos alimentares;
- limitações funcionais e de qualidade de vida.

Obesidade e saúde ocular. As complicações oftalmológicas da obesidade são pouco lembradas na prática clínica e justificam a participação do oftalmologista no acompanhamento.

- **Hipertensão intracraniana idiopática:** é a complicação ocular mais solidamente associada à obesidade. Em estudo caso-controle, o IMC mais elevado e o ganho de peso no ano anterior aumentaram o risco; mesmo um ganho de 5% a 15% em mulheres sem obesidade associou-se a razão de chances de 8,5 (2,0 a 36,6)[216]. A perda de peso é tratamento da doença: dieta de muito baixo valor energético reduziu o peso e a pressão intracraniana[217], e, em ensaio randomizado com mulheres com IMC de 35 kg/m² ou mais, a cirurgia bariátrica reduziu a pressão intracraniana mais que o programa comunitário de perda de peso, em 6,0 cmH_2O aos 12 meses e 8,2 cmH_2O aos 24 meses[218]. Cefaleia nova, obscurecimentos visuais transitórios ou zumbido pulsátil, sobretudo em mulheres jovens, exigem fundoscopia e encaminhamento urgente à oftalmologia ou à neuro-oftalmologia.
- **Pressão intraocular e glaucoma:** a adiposidade associa-se de forma consistente a pressão intraocular mais elevada (risco relativo de 1,73; 1,18 a 2,54)[219], e a obesidade abdominal, a maior risco de glaucoma (1,28; 1,15 a 1,41)[219]. A associação do IMC com o glaucoma primário de ângulo aberto, entretanto, é inconsistente: metanálises mostram resultados divergentes e alta heterogeneidade[219,220], a randomização mendeliana sugere efeito causal fraco[221], e grandes coortes associaram o IMC mais baixo a mais glaucoma, inclusive ao glaucoma de pressão normal, e a progressão mais rápida[222,223]. Em coorte coreana, o risco aumentou com a disfunção metabólica, com ou sem obesidade, e não na obesidade metabolicamente saudável[224]. Após a cirurgia bariátrica, a pressão intraocular caiu e o fluxo na artéria oftálmica ao Doppler aumentou, em estudo pequeno[225]. Em crianças com obesidade, a pressão intraocular medida foi maior, mas a camada de fibras nervosas da retina foi normal, e não há evidência de glaucoma pediátrico causado pela obesidade[226].
- **Degeneração macular relacionada à idade:** a obesidade associou-se a maior risco de degeneração macular tardia[227], e o IMC de 30 kg/m² ou mais, a progressão mais frequente para a forma avançada (risco relativo de 2,35; 1,27 a 4,34)[228]. A randomização mendeliana não demonstrou efeito causal, e a associação pode refletir confusão por tabagismo, alimentação e atividade física[229].
- **Catarata:** em metanálise de coortes prospectivas, o IMC mais elevado associou-se a maior risco de catarata relacionada à idade (risco relativo de 1,18; 1,09 a 1,28), sobretudo da subcapsular posterior (1,44; 1,08 a 1,90)[230].
- **Nervos da córnea:** a microscopia confocal mostrou redução das fibras nervosas da córnea em adultos com obesidade grave, com melhora após a cirurgia bariátrica[231], e em adolescentes com obesidade e acantose nigricans, sugerindo neuropatia subclínica associada à resistência à insulina[232]. São achados de pesquisa, sem indicação de rastreamento.

- **Retinopatia diabética:** a melhora glicêmica rápida e intensa pode piorar transitoriamente a retinopatia preexistente; no SUSTAIN-6, o excesso de complicações da retinopatia com semaglutida concentrou-se em pessoas com retinopatia prévia e foi explicado em grande parte pela magnitude da queda inicial da hemoglobina glicada[233]. A fundoscopia antes e durante o tratamento dessas pessoas está detalhada no Quadro 10.7 (10.29).
- **Apneia obstrutiva do sono:** em metanálise, a apneia associou-se à neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (razão de chances de 3,98; 2,38 a 6,66), à síndrome da pálpebra flácida (3,68; 2,18 a 6,20), à oclusão venosa da retina (2,71; 1,83 a 4,00) e ao glaucoma (1,49; 1,16 a 1,91), associação esta não significativa nos estudos prospectivos[234]; a síndrome da pálpebra flácida esteve presente em 22,4% das pessoas com apneia[235]. Em estudo observacional, o não uso do CPAP na apneia grave associou-se a maior risco de acometimento do segundo olho após a neuropatia óptica isquêmica (razão de risco de 5,54; 1,13 a 27,11)[236]. Diante dessas condições oculares, a apneia deve ser investigada (capítulo 9).
- **Doença vascular da retina:** a oclusão venosa da retina associa-se aos fatores de risco cardiometabólicos, como hipertensão (razão de chances de 3,5; 2,5 a 5,1), dislipidemia (2,5; 1,7 a 3,7) e diabetes (1,5; 1,1 a 2,0)[237], enquanto o efeito independente da obesidade é inconsistente[238]. O IMC mais elevado associa-se a arteríolas retinianas mais estreitas e vênulas mais largas[239], e a retinopatia hipertensiva moderada prediz acidente vascular cerebral mesmo com a pressão controlada (razão de risco de 2,37; 1,39 a 4,02)[240]. A oclusão venosa da retina e a retinopatia hipertensiva exigem avaliação e controle do risco cardiovascular.

Os efeitos oculares dos medicamentos usados no tratamento da obesidade estão descritos em 10.37, e as manifestações oculares das deficiências nutricionais após a cirurgia bariátrica, em 13.6.

O exame oftalmológico periódico, com tonometria e fundoscopia, deve seguir as indicações habituais por idade e fatores de risco, com atenção às pessoas com obesidade e síndrome metabólica.

O rastreamento de câncer deve seguir as recomendações vigentes para idade, sexo e risco individual. A associação epidemiológica entre obesidade e diversos cânceres reforça a importância de manter o rastreamento populacional em dia. Ela não justifica, por si só, exames de imagem ou marcadores tumorais fora dos programas estabelecidos.

4.12 Causas secundárias, doenças endócrinas e obesidade genética

A maioria das pessoas com obesidade não apresenta uma causa endócrina única identificável. O ganho de peso decorre, predominantemente, da interação entre suscetibilidade biológica, regulação neuroendócrina, ambiente e comportamento. A investigação de causas secundárias deve ser dirigida pela suspeita clínica, e não realizada como painel universal.

Tireoide. O hipotireoidismo pode contribuir para o ganho de peso e deve ser diagnosticado e tratado, mas raramente explica obesidade de grande magnitude (ver 4.9.1).

Hipercortisolismo. A investigação universal da síndrome de Cushing em pessoas com obesidade não é recomendada[192]. Deve ser realizada diante de manifestações sugestivas, sobretudo quando há múltiplos sinais progressivos ou relativamente específicos:

- fraqueza muscular proximal;
- equimoses fáceis;
- estrias violáceas largas;
- pletora facial;
- osteoporose inesperada para a idade;
- hipertensão ou diabetes desproporcionais ao contexto clínico.

Função gonadal. A testosterona deve ser investigada em homens com sinais e sintomas compatíveis com hipogonadismo[178,187]. Em mulheres, a avaliação de hiperandrogenismo e da função ovulatória deve ser feita quando houver suspeita de SOMP ou de outro distúrbio gonadal (ver 4.9.2).

Distúrbios hipotalâmico-hipofisários. Devem ser investigados quando houver história de tumor, cirurgia, radioterapia ou traumatismo craniano, alterações visuais, deficiências hormonais múltiplas ou outros sinais pertinentes. A obesidade hipotalâmica tende a cursar com ganho rápido e hiperfagia intensa.

Medicamentos. Fármacos associados ao ganho de peso devem ser identificados sistematicamente (ver 4.6). A substituição deve considerar a condição para a qual foram prescritos e nunca comprometer o tratamento da doença de base.

Obesidade monogênica e sindrômica. A avaliação genética deve ser considerada principalmente diante de[193]:

- obesidade grave de início precoce, especialmente na infância;
- hiperfagia intensa desde idade precoce;
- história familiar sugestiva;
- consanguinidade;
- alterações do neurodesenvolvimento;
- dismorfismos;
- alterações endócrinas ou sindrômicas associadas.

A identificação de variantes específicas pode modificar o aconselhamento e, em determinadas condições, permitir terapias direcionadas, discutidas no Capítulo 10.

Lipedema: doença do tecido adiposo distinta da obesidade. O lipedema é uma doença crônica do tecido adiposo subcutâneo, classificada na 11ª revisão da Classificação Internacional de Doenças como entidade própria, no grupo dos distúrbios não inflamatórios da gordura subcutânea, e não como forma de obesidade[241]. Acomete predominantemente mulheres e caracteriza-se pelo acúmulo desproporcional, bilateral e geralmente simétrico de tecido adiposo nos membros, frequentemente associado a dor, hipersensibilidade e sensação de peso, com preservação habitual dos pés e das mãos[242–244]. Pode ocorrer em mulheres com IMC normal, com sobrepeso ou com obesidade. Sua inclusão nesta diretriz tem a finalidade de assegurar seu reconhecimento e sua diferenciação, evitando que seja confundido com obesidade ou que a obesidade coexistente deixe de ser tratada. Três características são particularmente úteis nessa diferenciação:

- **Dor e hipersensibilidade do tecido adiposo:** a dor espontânea, à palpação ou à pressão é manifestação cardinal. A diretriz alemã de 2024 estabelece a dor como requisito diagnóstico, diferenciando o lipedema da lipo-hipertrofia não dolorosa, e o consenso internacional de 2026 caracteriza a doença pela presença de dor ou desconforto nas regiões acometidas[242,243].
- **Resistência relativa à redução da adiposidade:** o tecido acometido apresenta frequentemente resposta limitada ou desproporcional à restrição energética e ao exercício. A perda de peso pode reduzir o volume dos membros, sobretudo quando há obesidade coexistente, mas a distribuição característica e a dor podem persistir, inclusive após a cirurgia bariátrica. Trata-se de característica de suporte, e não de critério diagnóstico obrigatório[243–245].
- **Associação com transições hormonais femininas:** o início ou o agravamento é frequentemente relatado na puberdade, na gestação e na transição menopausal, o que sustenta a hipótese de participação da sinalização estrogênica; os mecanismos e a relação causal ainda não foram confirmados por estudos prospectivos[243,244,246].

O diagnóstico é clínico, baseado na história, no exame físico e na exclusão de outras condições, como o linfedema, a lipodistrofia e a insuficiência venosa crônica. Lipedema e obesidade são condições distintas, que podem ocorrer isoladamente ou coexistir. Em mulheres com lipedema, o IMC

isolado pode superestimar a classificação de sobrepeso ou obesidade, e sua interpretação deve ser complementada pela relação cintura-estatura, pela avaliação cardiometabólica e pela caracterização clínica da distribuição adiposa[242,243]. O tratamento da obesidade coexistente é parte importante do cuidado e pode reduzir o volume dos membros e melhorar a mobilidade e alguns sintomas, mas a redução ponderal isolada não garante a remissão das manifestações do lipedema, que exige reconhecimento diagnóstico e abordagem própria[242–245]. O diagnóstico e o tratamento específico do lipedema, incluindo as terapias compressivas e os procedimentos cirúrgicos, competem às especialidades que o conduzem e estão fora do escopo desta diretriz.

4.13 Estadiamento e perfil clínico integrado

Critério diagnóstico operacional. Para unificar a linguagem diagnóstica, esta diretriz adota o critério operacional descrito no Quadro 4.6, baseado na comissão do The Lancet Diabetes & Endocrinology de 2025[20]. O IMC é o ponto de entrada; o excesso de adiposidade deve ser confirmado por pelo menos uma medida antropométrica além do IMC, por duas medidas antropométricas independentemente do IMC ou por medida direta da gordura corporal, com pontos de corte adequados a idade, sexo e etnia; com IMC acima de 40 kg/m², o excesso de adiposidade pode ser presumido[20]. Quando as medidas forem discordantes, situação para a qual a comissão não estabelece regra, recomenda-se a medida direta da composição corporal quando disponível e, na sua ausência, a reavaliação periódica, considerando o conjunto do perfil clínico. Assim, uma pessoa com IMC de 32 kg/m² e relação cintura-estatura inferior a 0,5 não tem o excesso de adiposidade confirmado apenas pelo IMC e deve ser avaliada por outra medida, enquanto uma pessoa com IMC de 27 kg/m² e relação cintura-estatura de 0,55 tem excesso de adiposidade central que caracteriza obesidade pelos critérios da EASO e da American Diabetes Association[21,56].

Quadro 4.6. Critério diagnóstico operacional da obesidade e critérios de obesidade clínica em adultos

Etapa	Critério
1. Rastreamento	IMC calculado em todas as consultas; pontos de corte menores em pessoas de ascendência asiática (Quadro 4.1)
2. Confirmação do excesso de adiposidade (IMC abaixo de 40 kg/m²)	Pelo menos uma medida antropométrica além do IMC (circunferência da cintura, relação cintura-quadril ou relação cintura-estatura), ou duas medidas antropométricas independentemente do IMC, ou medida direta da gordura corporal (DXA, bioimpedância)
3. IMC acima de 40 kg/m²	Excesso de adiposidade presumido
4. Obesidade pré-clínica	Excesso de adiposidade confirmado, com função orgânica preservada e sem limitação das atividades da vida diária
5. Obesidade clínica	Excesso de adiposidade confirmado e pelo menos um dos 18 critérios de disfunção orgânica ou de limitação funcional atribuíveis à adiposidade, listados abaixo
Sistema nervoso central	Sinais de hipertensão intracraniana, como perda visual ou cefaleia recorrente
Vias aéreas superiores	Apneias ou hipopneias durante o sono por aumento da resistência das vias aéreas
Respiratório	Hipoventilação, dispneia ou sibilância por redução da complacência pulmonar ou diafragmática
Cardiovascular	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida); fibrilação atrial crônica ou recorrente; hipertensão arterial pulmonar; insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar recorrentes; pressão arterial elevada
Metabolismo	Conjunto de hiperglicemia, triglicerídeos elevados e HDL-colesterol baixo
Fígado	Doença hepática esteatótica com fibrose
Rim	Microalbuminúria com redução da taxa de filtração glomerular
Urinário	Incontinência urinária recorrente ou crônica
Reprodutivo feminino	Anovulação, oligomenorreia e SOMP
Reprodutivo masculino	Hipogonadismo masculino
Musculoesquelético	Dor crônica e intensa no joelho ou no quadril, com rigidez e redução da amplitude articular

Etapa	Critério
Linfático	Linfedema de membros inferiores com dor crônica ou redução da amplitude de movimento
Atividades da vida diária	Limitação significativa, ajustada à idade, da mobilidade ou das atividades básicas (banho, vestir-se, higiene, continência, alimentação)

Nota: os critérios de obesidade clínica reproduzem os 18 critérios para adultos da comissão de 2025[20], cuja aplicação exige a confirmação prévia do excesso de adiposidade e a atribuição da disfunção à adiposidade, e não a outra causa.

A avaliação diagnóstica deve culminar em um perfil clínico, e não apenas em uma categoria de IMC. O perfil clínico integrado reúne:

- a magnitude da adiposidade;
- a distribuição da adiposidade;
- a composição corporal;
- a força e a função;
- a trajetória do peso;
- as complicações presentes;
- o risco futuro;
- o padrão de comportamento alimentar (4.7);
- as condições psicológicas;
- os fatores sociais e ambientais;
- as causas ou modificadores específicos;
- as preferências e prioridades da pessoa.

Classificação em obesidade pré-clínica e clínica. Pode ser utilizada segundo o modelo da Comissão de 2025. Deve-se reconhecer que esse sistema é recente e que coexistem outros referenciais clinicamente úteis. **EOSS.** O Edmonton Obesity Staging System classifica a gravidade em cinco estágios[120,121]:

- *Estágio 0:* sem fatores de risco, sintomas ou limitações aparentes relacionados à obesidade.
- *Estágio 1:* fatores de risco subclínicos (por exemplo, pré-diabetes, esteatose), sintomas leves ou limitação discreta.
- *Estágio 2:* doença crônica estabelecida relacionada à obesidade (diabetes tipo 2, hipertensão, apneia do sono, osteoartrite, entre outras) ou limitação moderada.
- *Estágio 3:* lesão de órgão-alvo (infarto, insuficiência cardíaca, complicações do diabetes, osteoartrite incapacitante) ou limitação significativa.
- *Estágio 4:* incapacidade grave ou terminal relacionada à obesidade.

O EOSS e os modelos baseados na gravidade das complicações acrescentam informação prognóstica e ajudam a orientar a intensidade do tratamento. A identificação de alvos terapêuticos específicos, numa lógica de "tratar até a meta", é discutida no Capítulo 5[247].

Estadiamento dinâmico. O estadiamento muda ao longo do tempo. Uma pessoa pode passar a um estágio de menor gravidade com o tratamento, mesmo permanecendo com IMC elevado. Inversamente, um ganho relativamente pequeno de peso pode acompanhar o surgimento de uma nova complicação clinicamente relevante.

4.14 Reavaliação ao longo do tratamento

A avaliação descrita neste capítulo não ocorre apenas antes do tratamento[45,47,48]. Ao longo do acompanhamento, devem ser reavaliados, conforme a pertinência:

- peso e trajetória do peso;
- circunferência da cintura e RCEst;
- pressão arterial;
- glicemia ou hemoglobina glicada;
- perfil lipídico;
- funções renal e hepática;
- complicações previamente identificadas;
- composição corporal, massa e força muscular;
- capacidade funcional;
- comportamento alimentar e padrão fenotípico;
- atividade física;
- sono;
- saúde mental;
- segurança e tolerabilidade do tratamento.

A frequência deve ser individualizada conforme o risco, a intervenção e a velocidade das mudanças. A resposta terapêutica não deve ser julgada exclusivamente pela balança.

4.15 Do diagnóstico ao tratamento

A consequência clínica da avaliação multidimensional é direta: a indicação e a intensidade do tratamento não devem depender exclusivamente do IMC. Devem considerar o perfil clínico integrado, que inclui adiposidade, distribuição da gordura, composição corporal, complicações, risco futuro, funcionalidade, trajetória da doença, comportamento alimentar, preferências e objetivos terapêuticos.

O Capítulo 5 apresenta os objetivos terapêuticos e o tratamento orientado pelo perfil clínico. Os critérios específicos para intervenção nutricional, exercício, tratamento comportamental, sono e saúde mental, farmacoterapia, procedimentos endoscópicos e cirurgia são apresentados nos respectivos capítulos.

4.16 Recomendações do capítulo 4

As recomendações são apresentadas no formato do Perfil Integrado de Evidência SBEMO, descrito no Capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R1**
>
> É recomendado que peso, altura e IMC sejam avaliados na avaliação inicial e periodicamente durante o acompanhamento, pelo menos uma vez por ano. O IMC deve ser mantido como instrumento de rastreamento, classificação e acompanhamento, mas não como medida isolada da gravidade da obesidade.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* coortes prospectivas de grande porte, metanálises de acurácia diagnóstica e diretrizes internacionais[12,20,122,123].

- *Convergência:* concordante: coortes prospectivas de grande porte mostram a associação do IMC com o risco, e os estudos de acurácia mostram sua limitação para identificar a adiposidade individual.
- *Magnitude:* associação gradual entre IMC e mortalidade em nível populacional; sensibilidade individual limitada (cerca de 50% para IMC de 30 kg/m² ou mais).
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos; décadas de uso clínico.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* os pontos de corte ideais para a população brasileira, de grande miscigenação, e a melhor forma de integrar a trajetória do peso ao rastreamento.

RECOMENDAÇÃO R2

É recomendado que o IMC seja complementado pela avaliação da distribuição da adiposidade em todas as pessoas com IMC inferior a 40 kg/m², e especialmente quando houver discordância clínica ou quando a composição corporal puder alterar a interpretação. A relação cintura-estatura e a circunferência da cintura são métodos clínicos acessíveis para essa finalidade, e o critério diagnóstico operacional está descrito no Quadro 4.6.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de acurácia, análises agrupadas de coortes com mortalidade, consensos internacionais e documentos recentes de diagnóstico[20,21,52,122,126,127].
- *Convergência:* concordante, entre estudos de acurácia e coortes de mortalidade, quanto à insuficiência do IMC isolado; parcialmente concordante quanto aos pontos de corte, que variam conforme a população e o desfecho.
- *Magnitude:* associação da circunferência da cintura com mortalidade em todas as faixas de IMC.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos; ampla experiência.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* pontos de corte de circunferência da cintura validados para desfechos na população brasileira.

RECOMENDAÇÃO R3

A relação cintura-estatura deve ser considerada uma das medidas preferenciais para avaliação clínica da adiposidade central, com 0,5 como referência prática, sem excluir a circunferência da cintura e pontos de corte apropriados ao referencial utilizado.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* revisão sistemática com metanálise de desempenho discriminativo; incorporação da RCEst em documentos de 2024 a 2026[21,56,128].
- *Convergência:* parcialmente concordante: estudos de desempenho discriminativo favorecem a relação cintura-estatura, com resultados variáveis entre populações e desfechos.
- *Magnitude:* desempenho discriminativo modestamente superior ao IMC e à circunferência isolada para fatores de risco cardiometabólico.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.

- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada a alta.
- *O que ainda não se sabe:* se o uso da RCEst como critério diagnóstico modifica desfechos clínicos; desempenho em idosos e em diferentes grupos étnicos brasileiros.

RECOMENDAÇÃO R4

A avaliação da composição corporal deve ser considerada quando puder modificar a conduta, especialmente em pessoas idosas, com elevada massa muscular, com suspeita de sarcopenia ou de obesidade sarcopênica, com discordância entre IMC e fenótipo corporal, ou em perdas de peso rápidas ou expressivas. A DXA e a bioimpedância padronizada são os métodos clínicos de escolha. Tomografia e ressonância não são indicadas de rotina.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* consensos ESPEN/EASO e EWGSOP2; posições oficiais da ISCD; estudos de validação de métodos[61,62,132,133].
- *Convergência:* concordante quanto às indicações seletivas.
- *Magnitude:* informação adicional relevante em subgrupos; benefício em desfechos não demonstrado diretamente.
- *Segurança e experiência acumulada:* DXA com baixa exposição à radiação; bioimpedância sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado (bioimpedância) e avançado (DXA).
- *Condição regulatória:* equipamentos com registro na ANVISA.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* se monitorar a composição corporal durante terapias de alta eficácia melhora desfechos funcionais.

RECOMENDAÇÃO R5

É recomendado avaliar força e função muscular em pessoas idosas, com baixa reserva funcional, com suspeita de obesidade sarcopênica ou submetidas a perdas de peso expressivas, com testes objetivos compatíveis com os recursos disponíveis, como força de preensão palmar, teste de sentar e levantar e velocidade de marcha. O SARC-F pode ser utilizado para rastreamento, mas não substitui os testes objetivos na avaliação diagnóstica.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* consensos ESPEN/EASO e EWGSOP2; coortes que associam força a mortalidade e a biomarcadores; estudos brasileiros de prevalência[61,62,136–138].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* força e função são preditores robustos de incapacidade e mortalidade.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos; testes simples e reprodutíveis.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial (testes funcionais e SARC-F); dinamômetro de baixo custo.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada a alta.
- *O que ainda não se sabe:* pontos de corte específicos para pessoas com obesidade e para a população brasileira.

RECOMENDAÇÃO R6

É recomendada anamnese estruturada que inclua trajetória do peso e peso máximo, história familiar, medicamentos associados ao ganho de peso, comportamento alimentar, atividade física, sono, saúde mental (com rastreamento por instrumentos breves como PHQ-9 e GAD-7), saúde reprodutiva, determinantes sociais, experiências de estigma e objetivos da pessoa. O comportamento alimentar deve ser rastreado em todas as pessoas por perguntas estruturadas (fome, saciação e saciedade, perda de controle, beliscar, comer emocional, comer noturno, padrão hedônico, regularidade e comportamentos compensatórios). Instrumentos validados, como a EFCA na versão brasileira e os instrumentos específicos de cada padrão (ECAP, NEQ, Rep(eat)-Q, mYFAS 2.0, TFEQ-R21), devem ser considerados para caracterizar o fenótipo de comportamento alimentar e orientar as intervenções nutricionais e comportamentais. Não devem constituir, isoladamente, critério para a escolha inicial da farmacoterapia nem retardar a indicação dos tratamentos de maior eficácia.

- *Força da orientação:* Recomendado (anamnese estruturada e rastreamento clínico do comportamento alimentar); Deve ser considerado (instrumentos validados e uso do fenótipo para orientar intervenções).
- *Bases de sustentação:* diretrizes internacionais; estudos de validação psicométrica, incluindo a validação brasileira da EFCA e de instrumentos específicos; estudo pragmático não randomizado de farmacoterapia guiada por fenótipo; estudo de prova de conceito em estilo de vida; estudo brasileiro retrospectivo de mundo real[148,151–155].
- *Convergência:* concordante quanto à importância da avaliação comportamental; evidência ainda limitada para o uso de fenótipos na seleção de fármacos.
- *Magnitude:* maior perda de peso com escolha guiada por fenótipo em estudo não randomizado (15,9% versus 9,0% em 12 meses); sem ensaio randomizado.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos diretos. O risco é indireto: postergar tratamento eficaz ou rotular de forma estigmatizante, o que deve ser evitado.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial (anamnese e perguntas estruturadas); cuidado ampliado (instrumentos validados); cuidado avançado (fenotipagem fisiológica).
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a avaliação estruturada; moderada para a caracterização fenotípica por instrumentos; limitada para o direcionamento farmacológico inicial.
- *O que ainda não se sabe:* se a escolha terapêutica guiada por fenótipo comportamental melhora desfechos de longo prazo em ensaios randomizados; a estabilidade dos fenótipos ao longo do tratamento; o valor preditivo da EFCA para a resposta a fármacos específicos.

RECOMENDAÇÃO R7

É recomendada avaliação laboratorial e complementar individualizada para identificar complicações, riscos e condições capazes de modificar o tratamento. A avaliação inicial deve incluir glicemia de jejum e hemoglobina glicada, perfil lipídico com colesterol não HDL, ALT, AST e plaquetas (para o FIB-4), creatinina com taxa de filtração estimada e hemograma. A dosagem basal de TSH é razoável. Exames condicionais devem ser solicitados conforme o risco e o plano terapêutico: albuminúria, B12, avaliação do ferro, 25(OH)D com indicação própria, lipoproteína(a) uma vez na vida, testosterona em homens sintomáticos, androgênios na suspeita de SOMP, beta-hCG antes de farmacoterapia e peptídeos natriuréticos na suspeita de insuficiência cardíaca. Insulina de jejum, HOMA-IR, biomarcadores inflamatórios e painéis hormonais amplos não são recomendados de rotina. Exames de imagem e testes funcionais (elastografia hepática, DXA, estudo do sono, eletrocardiograma, escore de cálcio coronariano, ecocardiograma, teste

ergométrico ou cardiopulmonar, calorimetria indireta) devem ser solicitados quando puderem modificar o diagnóstico, o estadiamento, a segurança ou a estratégia terapêutica.

- *Força da orientação:* Recomendado (painel essencial e seleção por indicação); Deve ser considerado (exames condicionais, de imagem e funcionais).
- *Bases de sustentação:* Standards of Care in Overweight and Obesity 2026; diretrizes endocrinológicas (ADA, ESE, Endocrine Society), renais (KDIGO), hepáticas (EASL-EASD-EASO, AASLD), cardiovasculares (AHA/ACC, EAS) e de medicina do sono (AASM); metanálises de acurácia de métodos de imagem[56,178,181,186,195,196,200,208,214].
- *Convergência:* concordante quanto à prevalência e à relevância clínica das complicações investigadas; evidência limitada quanto ao benefício do rastreamento universal de alguns exames, em particular a função tireoidiana.
- *Magnitude:* alta prevalência de complicações não diagnosticadas na obesidade; elevado valor do FIB-4 para excluir fibrose avançada.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável quando os exames são orientados por indicação. A solicitação indiscriminada gera custos, achados incidentais e tratamentos desnecessários.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial (painel básico); cuidado ampliado ou avançado (elastografia, DXA, estudo do sono, escore de cálcio, tomografia, ressonância, calorimetria).
- *Condição regulatória:* exames e equipamentos com registro na ANVISA; cobertura variável no SUS e na saúde suplementar.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* custo-efetividade, no contexto brasileiro, do rastreamento sistemático de fibrose hepática e de apneia do sono em pessoas com obesidade.

RECOMENDAÇÃO R8

A investigação de causas endócrinas secundárias deve ser dirigida pela suspeita clínica. A avaliação tireoidiana é exceção e pode ser considerada na avaliação basal. A investigação genética especializada deve ser considerada principalmente diante de obesidade grave de início precoce, hiperfagia intensa, história familiar sugestiva ou características sindrômicas.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* diretrizes da European Society of Endocrinology e da Endocrine Society; consensos sobre obesidade genética[178,192,193].
- *Convergência:* concordante quanto à investigação dirigida pela suspeita clínica; evidência limitada quanto ao benefício do rastreamento tireoidiano universal.
- *Magnitude:* baixa prevalência de causas secundárias isoladas; alto impacto quando identificadas.
- *Segurança e experiência acumulada:* a investigação indiscriminada aumenta os falso-positivos, especialmente para hipercortisolismo.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial (TSH); ampliado (testes de hipercortisolismo e hormônios gonadais); avançado (testes genéticos).
- *Condição regulatória:* testes genéticos com cobertura limitada; terapias direcionadas discutidas no Capítulo 10.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada a alta.
- *O que ainda não se sabe:* a prevalência de formas monogênicas em adultos brasileiros com obesidade grave de início precoce.

RECOMENDAÇÃO R9

É recomendado rastrear sistematicamente as principais complicações relacionadas à obesidade, segundo idade, risco e contexto clínico: alterações glicêmicas, hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular (com estimativa de risco por equação validada), insuficiência cardíaca, doença renal, MASLD e MASH (pela sequência FIB-4 e elastografia), apneia obstrutiva do sono (pelo STOP-Bang, com confirmação por estudo do sono), comprometimento musculoesquelético, alterações reprodutivas e condições psicológicas relevantes.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretrizes específicas de cada complicação; estudos de validação dos instrumentos de rastreamento, incluindo a validação brasileira do STOP-Bang[181,195,212,213,215].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* elevada prevalência de complicações não diagnosticadas; diagnóstico precoce modifica o tratamento.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável; instrumentos simples e amplamente utilizados.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial (rastreamento clínico e laboratorial); ampliado ou avançado (confirmação por imagem e estudo do sono).
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a frequência ideal de repetição do rastreamento em pessoas com resultados iniciais normais.

RECOMENDAÇÃO R10

É recomendado que a avaliação seja conduzida com linguagem centrada na pessoa, com respeito e sem julgamento, e em estrutura física adequada ao atendimento de pessoas com diferentes graus de obesidade (balanças, cadeiras, macas e manguitos apropriados).

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* consenso internacional para o fim do estigma da obesidade; estudos sobre impacto do estigma no cuidado; dados brasileiros sobre percepções de estigma[67,83].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* o estigma associa-se a evitação do cuidado, pior adesão e piores desfechos de saúde mental.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial; equipamentos adequados exigem investimento de serviços e gestores.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *Recomendação fundamentada predominantemente em julgamento do grupo elaborador*, quanto à estrutura física.
- *O que ainda não se sabe:* intervenções institucionais mais eficazes para reduzir o estigma nos serviços de saúde brasileiros.

RECOMENDAÇÃO R11

É recomendada reavaliação periódica do perfil clínico durante o tratamento e a manutenção.

Inclui trajetória do peso, adiposidade central, complicações, exames laboratoriais pertinentes, comportamento alimentar e, quando indicados, composição corporal, força e função.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretrizes internacionais; natureza crônica e recorrente da doença; dados de recuperação do peso após interrupção do tratamento[38,39,47].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* reavaliação permite ajustar o tratamento e detectar precocemente a recorrência.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *Recomendação fundamentada predominantemente em julgamento do grupo elaborador*, quanto à periodicidade.
- *O que ainda não se sabe:* a periodicidade ideal de cada componente da reavaliação.

RECOMENDAÇÃO R12

A indicação e a intensidade do tratamento devem ser determinadas pelo perfil clínico integrado, e não exclusivamente pelo IMC. Devem considerar a adiposidade e sua distribuição, as complicações, o risco individual, a funcionalidade, a composição corporal, a trajetória da doença, o comportamento alimentar e os objetivos terapêuticos. A classificação em obesidade pré-clínica ou clínica, segundo o modelo da Comissão de 2025, e o estadiamento pela presença e gravidade das complicações e da limitação funcional (EOSS) devem ser considerados para orientar a intensidade do tratamento e os objetivos terapêuticos. Os critérios específicos de cada modalidade de tratamento são apresentados nos capítulos correspondentes.

- *Força da orientação:* Recomendado (decisão pelo perfil clínico integrado); Deve ser considerado (classificação pré-clínica ou clínica e estadiamento pelo EOSS).
- *Bases de sustentação:* modelos diagnósticos contemporâneos (Comissão de 2025, EASO 2024, AACE 2025, Standards of Care 2026); estudos prognósticos do EOSS[20,21,53,56,121].
- *Convergência:* concordante, entre os estudos prognósticos, quanto à insuficiência do IMC isolado; os sistemas de estadiamento foram validados em extensão diferente.
- *Magnitude:* o estadiamento clínico tem valor prognóstico para mortalidade independente do IMC.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável. O perfil integrado não deve servir para restringir o acesso a tratamentos indicados.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* os critérios de bula dos fármacos e as normas para cirurgia ainda se baseiam no IMC; as implicações estão nos Capítulos 10 e 13.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta quanto à insuficiência do IMC isolado; moderada para os modelos emergentes de estratificação, porque o valor prognóstico do estadiamento está demonstrado, mas o modelo de obesidade pré-clínica e clínica é recente e a evidência de que o estadiamento, ao orientar o tratamento, melhore desfechos ainda é limitada.
- *O que ainda não se sabe:* se a decisão terapêutica baseada nos novos modelos de estadiamento melhora desfechos em comparação à baseada no IMC; o desempenho comparativo entre os diferentes sistemas de estadiamento na população brasileira.

RECOMENDAÇÃO R13

Na pessoa com obesidade, é recomendado pesquisar sintomas de hipertensão intracraniana idiopática, como cefaleia nova, obscurecimentos visuais transitórios e zumbido pulsátil, com fundoscopia e encaminhamento urgente diante de suspeita, reconhecendo a perda de peso, incluindo a cirurgia bariátrica, como parte do tratamento. O exame oftalmológico periódico deve seguir as indicações habituais por idade e fatores de risco, considerando a associação da obesidade com pressão intraocular elevada, catarata e degeneração macular relacionada à idade.

- *Força da orientação:* Recomendado (hipertensão intracraniana idiopática); Deve ser considerado (exame oftalmológico periódico).
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado de cirurgia bariátrica na hipertensão intracraniana idiopática; estudo caso-controle e coorte prospectiva; metanálises de pressão intraocular, glaucoma e catarata; coortes e randomização mendeliana de degeneração macular[216–220,228–230].
- *Convergência:* concordante para a hipertensão intracraniana idiopática e para a pressão intraocular; discordante para o glaucoma; associação observacional sem confirmação causal para a degeneração macular.
- *Magnitude:* redução adicional da pressão intracraniana de 8,2 cmH_2O em 24 meses com a cirurgia bariátrica; risco relativo de 1,73 para pressão intraocular elevada e de 1,18 para catarata.
- *Segurança e experiência acumulada:* exames de baixo risco.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial para a fundoscopia e o encaminhamento; cuidado ampliado para a avaliação especializada.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a hipertensão intracraniana idiopática; limitada para o rastreamento oftalmológico periódico específico da obesidade.
- *O que ainda não se sabe:* se a perda de peso reduz o risco de glaucoma, de catarata e de degeneração macular, e o significado clínico da redução dos nervos da córnea.

CAPÍTULO 5

OBJETIVOS TERAPÊUTICOS E TRATAMENTO ORIENTADO PELO PERFIL CLÍNICO

5.1 Do diagnóstico ao objetivo terapêutico

A caracterização do excesso de adiposidade, de sua distribuição, das complicações, do risco e da funcionalidade, descrita no capítulo 4, não constitui finalidade diagnóstica isolada. Essas informações existem para definir o que se pretende alcançar com o tratamento e com qual intensidade.

O tratamento da obesidade não deve ter como objetivo universal atingir determinado peso, IMC ou percentual de redução ponderal. Os objetivos devem ser individualizados e orientados por diferentes elementos:

- as manifestações clínicas da doença;
- o risco futuro;
- a capacidade funcional;
- as preferências da pessoa;
- os benefícios que podem ser realisticamente obtidos com as diferentes intervenções.

Essa orientação acompanha a evolução das principais referências internacionais, que deslocaram o foco de métricas centradas no peso para a saúde metabólica, a melhora das complicações, a funcionalidade e a qualidade de vida[20,21,53,57,248].

Esta diretriz adota como eixo do cuidado a seguinte sequência[247]: perfil clínico, definição dos objetivos, seleção das intervenções, avaliação da resposta e, conforme o resultado, manutenção, intensificação, combinação ou modificação da estratégia. Essa sequência não termina com a redução ponderal. Ela se prolonga pela fase de manutenção e acompanha a pessoa ao longo dos anos.

5.2 O que significa sucesso no tratamento da obesidade

O sucesso terapêutico é multidimensional. Ele pode compreender:

- a redução da adiposidade total e central;
- a melhora ou a remissão das complicações;
- a redução do risco cardiovascular, metabólico, renal e hepático;
- a melhora da apneia obstrutiva do sono;
- a redução da dor e a melhora da mobilidade;
- a preservação ou a melhora da massa muscular, da força, da saúde óssea e da capacidade física;
- a melhora da saúde mental e da qualidade de vida;
- a melhora da fertilidade e de outras funções relacionadas à doença;
- a redução da necessidade de medicamentos para as doenças associadas;
- a prevenção da progressão da obesidade e de suas complicações;
- a manutenção dos benefícios alcançados.

O sucesso terapêutico pressupõe benefício clínico sem deterioração funcional, nutricional, psicológica ou de composição corporal clinicamente relevante. A ausência de dano decorrente do tratamento integra, portanto, a própria definição de sucesso.

O uso do percentual de redução ponderal como critério isolado de sucesso foi objeto de revisão de escopo recente, que documentou a heterogeneidade e a fragilidade conceitual desse parâmetro quando utilizado isoladamente[249]. A magnitude da perda de peso constitui um importante marcador de resposta, mas não constitui, isoladamente, o objetivo nem a definição de sucesso do tratamento.

5.3 Metas terapêuticas orientadas por desfechos

Esta diretriz utiliza a expressão metas terapêuticas orientadas por desfechos, em lugar de metas de perda de peso. As metas são organizadas em dimensões complementares, cuja prioridade varia conforme o perfil clínico de cada pessoa[21,53].

Quadro 5.1. Dimensões das metas terapêuticas orientadas por desfechos

Dimensão	Metas
Adiposidade	Redução do peso, da circunferência abdominal, da relação cintura-estatura e, quando disponível e relevante, da gordura visceral e da massa gorda.
Metabólica	Controle glicêmico, prevenção ou remissão do diabetes tipo 2, pressão arterial, perfil lipídico e doença hepática metabólica.
Cardiovascular e renal	Redução do risco e dos eventos cardiovasculares, melhora da insuficiência cardíaca e preservação da função renal, conforme a condição da pessoa.
Respiratória	Em especial, a redução da gravidade da apneia obstrutiva do sono.
Musculoesquelética	Redução da dor, melhora da mobilidade e da função articular.
Composição corporal e funcionalidade	Preservação da massa magra, da força, da saúde óssea, da aptidão cardiorrespiratória e da autonomia.
Reprodutiva e endócrina	Regularidade menstrual, fertilidade, hiperandrogenismo, função gonadal e outros desfechos, quando pertinentes.
Psicológica e qualidade de vida	Saúde mental, relação com a alimentação, participação social e capacidade laboral.
Segurança terapêutica	Tolerabilidade, ausência de eventos adversos clinicamente relevantes e ausência de consequências nutricionais, funcionais ou psicológicas indesejadas do tratamento.
Longitudinal	Manutenção dos benefícios, prevenção da recorrência e preservação da saúde ao longo do envelhecimento.

5.4 Magnitude da redução ponderal e benefício clínico

Para diversos desfechos, observa-se relação entre maior magnitude de redução ponderal e maior probabilidade de benefício clínico[250,251]. Reduções relativamente modestas melhoram diferentes fatores metabólicos, e magnitudes maiores associam-se a benefícios adicionais, que podem ser necessários para determinados desfechos. Na maioria das pessoas com obesidade clínica, reduções de 10% ou mais do peso corporal associam-se a benefícios em múltiplas complicações simultaneamente[247,250]. Esse valor constitui referência útil na prática clínica, desde que ponderado frente aos riscos e às características individuais.

Os limiares, entretanto, não são fixos. Eles se sobrepõem, variam entre indivíduos e dependem da intervenção utilizada, da duração do tratamento, da condição clínica e do peso inicial. Os valores a seguir representam faixas derivadas de estudos, e não prescrições de percentual.

Condição	Magnitude de redução e benefício

Quadro 5.2. Magnitude aproximada da redução ponderal associada a benefícios clínicos em diferentes condições

Condição	Magnitude de redução e benefício
Fatores de risco cardiometabólico	Reduções de 5% a 10% associaram-se à melhora da glicemia, da pressão arterial e dos triglicerídeos, com benefícios maiores entre 10% e 15%[250,251]. Em metanálise de ensaios randomizados, a pressão arterial reduziu-se em cerca de 1 mmHg por quilograma perdido[252].
Prevenção do diabetes tipo 2	Cada quilograma perdido associou-se à redução de cerca de 16% no risco de progressão em pessoas com pré-diabetes[253].
Remissão do diabetes tipo 2	Reduções de 10% a 15% ou mais associam-se a maior probabilidade de remissão. Em um ensaio conduzido na atenção primária, a remissão ocorreu em 86% dos participantes que perderam 15 kg ou mais[254].
Doença hepática esteatótica e esteato-hepatite	Em estudo prospectivo, reduções de 5% associaram-se à redução da esteatose, reduções de 7% a 10% à resolução da esteato-hepatite e reduções iguais ou superiores a 10% à regressão da fibrose[255].
Apneia obstrutiva do sono	Em coorte populacional, a redução de 10% no peso associou-se à redução de cerca de 26% no índice de apneia-hipopneia[256]. Maiores reduções ponderais associam-se a maior redução da gravidade e a maior probabilidade de remissão[28].
Osteoartrite de joelho	Reduções em torno de 10% associaram-se à melhora da dor e da função[257].
Síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP)	Reduções de 5% a 10% associam-se à melhora da regularidade menstrual e da ovulação[188,258].
Eventos cardiovasculares	Em análise secundária, pós-hoc, de um grande ensaio de intervenção no estilo de vida em pessoas com diabetes tipo 2, a perda de pelo menos 10% no primeiro ano associou-se a menor incidência de eventos[259]. Trata-se de associação observada, e não de resultado da comparação randomizada original. Com a farmacoterapia baseada em incretinas, o benefício cardiovascular demonstrado não foi proporcional à magnitude da perda de peso[260,261].

5.5 Tratamento orientado pelo risco e pelas complicações

O tratamento orientado pelo risco e pelas complicações constitui o núcleo deste capítulo. Ele é organizado por condição clínica, e nunca por medicamento. Para cada condição, devem ser considerados os objetivos específicos e a evidência disponível para as diferentes modalidades terapêuticas: intervenção no estilo de vida, farmacoterapia, procedimentos e cirurgia. O detalhamento de cada modalidade será feito nos capítulos correspondentes.

Quadro 5.3. Tratamento orientado pelo risco e pelas complicações: objetivos e natureza da evidência

Condição	Objetivos	Natureza da evidência
A. Prevenção e redução de risco		
Pré-diabetes e prevenção do diabetes tipo 2	Prevenir a progressão e normalizar a glicemia.	Ensaios randomizados com intervenção intensiva no estilo de vida (redução de 58% na incidência de diabetes) e com metformina (redução de 31%)[262]. Também há ensaios com orlistate, com a associação fentermina-topiramato e com agonistas de incretinas, todos com redução da progressão[23,263,264].
Obesidade pré-clínica com risco cardiometabólico aumentado	Prevenir a progressão para obesidade clínica e reduzir os fatores de risco.	Ensaios de intervenção no estilo de vida e de farmacoterapia com melhora dos fatores de risco[250,251]. A intensidade é proporcional ao risco individual.
B. Complicações relacionadas à adiposidade		
Diabetes tipo 2	Controle metabólico, remissão quando possível e redução de eventos cardiovasculares e renais.	Ensaios randomizados de remissão com intervenção nutricional estruturada[254]; ensaios randomizados de cirurgia metabólica com superioridade sobre o tratamento clínico no controle glicêmico em cinco anos[265]; ensaios de desfecho cardiovascular e renal com agonistas do receptor de GLP-1, sem critério de IMC[266--268].

Condição	Objetivos	Natureza da evidência
Doença cardiovascular aterosclerótica	Reduzir eventos e controlar os fatores de risco, com o tratamento da obesidade como parte da redução do risco residual.	Ensaio randomizado com desfecho clínico com semaglutida em pessoas com doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes e com IMC igual ou superior a 27 kg/m²[226]; dados observacionais de longo prazo da cirurgia bariátrica com menor incidência de eventos[269]; ausência de redução de eventos com intervenção no estilo de vida de magnitude moderada em pessoas com diabetes, com análise secundária sugerindo benefício nas maiores perdas[259,270]. Alerta de segurança: em pessoas com doença cardiovascular estabelecida ou com diabetes tipo 2 associado a fator de risco cardiovascular, o uso da sibutramina associou-se a aumento de eventos cardiovasculares não fatais, o que contraindica seu uso nessa população[271].
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade	Melhorar sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida e reduzir eventos.	Ensaios randomizados com semaglutida e tirzepatida, com e sem diabetes, em pessoas com IMC igual ou superior a 30 kg/m²[227,272--274].
Doença renal crônica	Preservar a função renal e reduzir desfechos renais.	Ensaio randomizado com desfecho renal com semaglutida em pessoas com diabetes tipo 2, sem critério de IMC[275]; desfechos renais secundários em pessoas sem diabetes[276].
Doença hepática esteatótica e esteato-hepatite	Reduzir a esteatose, a atividade inflamatória e a fibrose.	Estudos prospectivos de intervenção no estilo de vida com relação entre magnitude da perda e benefício histológico[255]; ensaios randomizados com desfecho histológico com semaglutida e tirzepatida[29,30]; estudos de coorte prospectivos de cirurgia bariátrica com resolução duradoura[277].
Apneia obstrutiva do sono	Reduzir o índice de apneia-hipopneia e os sintomas e diminuir a necessidade de tratamento complementar.	Coortes com relação entre magnitude da perda e gravidade[256]; ensaios randomizados com tirzepatida e com liraglutida em pessoas com IMC igual ou superior a 30 kg/m²[28,278].
Osteoartrite de joelho	Reduzir a dor e melhorar a função.	Ensaios randomizados de dieta associada a exercício[257,279]; ensaio randomizado com semaglutida em pessoas com IMC igual ou superior a 30 kg/m²[31].
Câncer relacionado à obesidade	Reduzir o risco de neoplasias relacionadas à obesidade e, nas pessoas com câncer, melhorar a qualidade de vida e reduzir complicações, em acordo com a equipe oncológica.	Estudos de coorte de longo prazo com menor incidência e mortalidade por câncer após cirurgia metabólica e bariátrica[280,281]; evidência ainda limitada para a farmacoterapia. Detalhamento no capítulo 16.
SOMP	Regularidade menstrual, ovulação, fertilidade e controle do hiperandrogenismo.	Diretriz internacional específica[188]; estudos de intervenção no estilo de vida; metanálise de ensaios randomizados de pequeno porte com agonistas do receptor de GLP-1, com melhora da regularidade menstrual e da gestação espontânea, mas com elevada heterogeneidade[282]. Planejamento: o uso desses medicamentos exige planejamento reprodutivo e interrupção antes da concepção, conforme as orientações de cada fármaco.
Hipogonadismo masculino relacionado à obesidade	Melhorar os níveis de testosterona e os sintomas.	Metanálise demonstrando aumento da testosterona com a redução ponderal, proporcional à magnitude da perda, obtida por dieta ou por cirurgia[283].
C. Condições associadas que modificam a estratégia terapêutica		
Transtorno de compulsão alimentar	Reduzir os episódios de compulsão e melhorar a relação com a alimentação.	Ensaio randomizado com lisdexanfetamina[284]; estudos com topiramato[285]; tratamento psicoterápico, a ser detalhado no capítulo de comportamento e saúde mental.
Depressão associada à obesidade		Estudos com bupropiona em pessoas com sintomas depressivos, com redução ponderal associada[286]. A escolha de antidepressivos deve considerar seus efeitos sobre o peso.
Ganho de peso induzido por psicofármacos		Metanálises com metformina na prevenção e no tratamento do ganho de peso associado a antipsicóticos[287].

Condição	Objetivos	Natureza da evidência
Sarcopenia e obesidade sarcopênica	O objetivo não é maximizar a perda ponderal, mas reduzir a adiposidade preservando a massa muscular, a força e a função.	Ensaio randomizado em pessoas idosas com obesidade, com superioridade da combinação de exercício aeróbico e resistido associada à restrição calórica[288].

5.6 Tratar a obesidade e tratar outras condições: conceitos relacionados, mas distintos

Esta diretriz distingue duas situações clínicas que não devem ser confundidas:

- **Tratamento da obesidade propriamente dita:** a intervenção é indicada porque existe doença adiposa e pretende reduzir a adiposidade e suas consequências.
- **Tratamento de outra condição com intervenção que também modifica o peso:** inclui tanto terapias com benefício cardiometabólico independente da indicação para obesidade, como os agonistas do receptor de GLP-1 na doença cardiovascular ou renal do diabetes tipo 2, quanto medicamentos utilizados para condições que interferem diretamente no peso, no comportamento alimentar ou no metabolismo[266–268]. A indicação, nesses casos, segue as diretrizes próprias da condição tratada, e os critérios tradicionais de IMC para a farmacoterapia da obesidade não constituem critério de indicação.

Essa distinção permite discutir, nos capítulos de tratamento, os efeitos metabólicos e ponderais das diferentes intervenções com precisão, sem denominar todo efeito metabólico de tratamento da obesidade e sem restringir a uma única classe terapêutica o conjunto de recursos disponíveis.

5.7 Benefícios além da redução ponderal

Há evidências de benefícios clínicos que não parecem ser integralmente explicados pela magnitude da perda ponderal observada. Em análise pré-especificada do ensaio SELECT, o benefício cardiovascular da semaglutida não diferiu de forma significativa conforme o IMC basal[260]. Estima-se que apenas cerca de um terço desse benefício tenha sido mediado pela redução da circunferência abdominal, e não se observou relação linear entre a perda de peso precoce e o risco subsequente de eventos[260]. Análise dedicada a separar os efeitos teciduais dos efeitos mediados pela perda de peso, em diferentes condições crônicas, sugeriu contribuição de mecanismos adicionais à redução ponderal[261].

Esses achados devem ser interpretados com cautela. A mediação causal não está plenamente estabelecida. Por isso, esta diretriz descreve esses benefícios como não inteiramente explicados pelas alterações ponderais observadas, ou como potencialmente mediados por mecanismos adicionais à redução de peso, e não como efeitos comprovadamente independentes do peso.

Uma segunda ressalva é indispensável. Com poucas exceções, os ensaios de desfecho conduzidos em pessoas sem diabetes selecionaram os participantes por critérios de IMC[26–28,31]: igual ou superior a 27 kg/m² no SELECT e, em geral, igual ou superior a 30 kg/m² nos ensaios em insuficiência cardíaca, apneia do sono e osteoartrite. A evidência mais robusta de benefício além do peso foi obtida dentro desses limites. Sua extensão a pessoas com IMC inferior a esses critérios, mas com adiposidade central confirmada e complicações relacionadas, é fundamentada em plausibilidade fisiológica, em convergência das evidências e em análises que não identificaram dependência do benefício em relação ao IMC basal[260,289]. Ainda assim, constitui extrapolação, frequentemente envolve uso fora das indicações aprovadas e será identificada como tal no Perfil Integrado de Evidência das recomendações do capítulo de farmacoterapia.

5.8 Intensidade do tratamento orientada pela gravidade e pelo risco

A intensidade do tratamento deve ser proporcional aos seguintes fatores:

- a gravidade da adiposidade;
- o número e a gravidade das complicações;
- o risco de progressão;
- o comprometimento funcional;
- a história de recorrência;
- a resposta a tratamentos anteriores;
- o risco de eventos e de mortalidade;
- a necessidade de resposta clínica mais rápida.

Na obesidade pré-clínica de baixo risco, as intervenções sobre o estilo de vida, a prevenção e o acompanhamento geralmente constituem o eixo inicial, podendo outras modalidades ser consideradas conforme o risco, a resposta, as preferências e a evidência disponível[20,21]. Na obesidade clínica, especialmente com complicações graves, a intensidade deve ser maior desde o início.

Uma regra fundamental orienta esta diretriz: a intervenção no estilo de vida é componente permanente do tratamento, mas não deve funcionar como barreira de acesso às demais modalidades terapêuticas. A lógica escalonada clássica, em que a farmacoterapia só seria considerada após o fracasso da dieta e a cirurgia só após o fracasso da farmacoterapia, é insuficiente. Todas as modalidades adequadas podem ser consideradas desde o início, conforme o perfil clínico, a gravidade, o benefício esperado e as preferências da pessoa[53,57].

5.9 Tratamento multimodal e complementaridade das intervenções

Nutrição, atividade física e exercício, estratégias comportamentais, cuidado com o sono e com a saúde mental, farmacoterapia, procedimentos endoscópicos e cirurgia não são competidores. Cada modalidade tem objetivos próprios e efeitos parcialmente independentes:

- **Atividade física e exercício:** não são sinônimos. A atividade física corresponde a qualquer movimento corporal que aumenta o gasto energético e constitui comportamento. O exercício é a atividade física planejada, estruturada e repetitiva, com objetivo específico de melhora da aptidão. Essa distinção será desenvolvida no capítulo próprio. O exercício produz redução da gordura visceral e melhora cardiometabólica, cardiorrespiratória e funcional mesmo com modesta alteração do peso, e a aptidão cardiorrespiratória associa-se à mortalidade de forma independente do IMC[290,291].
- **Terapia nutricional:** não se destina apenas a criar déficit energético. Melhora a qualidade alimentar, assegura a adequação proteica e de micronutrientes e favorece a preservação da massa magra.
- **Farmacoterapia:** atua sobre a fisiologia da regulação do apetite e do metabolismo.
- **Cirurgia metabólica e bariátrica:** produz efeitos anatômicos, neuroendócrinos e metabólicos que transcendem a restrição da ingestão.

As associações entre modalidades, e entre fármacos com mecanismos complementares, serão analisadas nos capítulos específicos.

5.10 Preservação da composição corporal e da saúde óssea como objetivo terapêutico

Quanto maior a capacidade de uma intervenção de induzir perda ponderal, maior a necessidade de avaliar a qualidade dessa perda. Os objetivos terapêuticos devem incluir:

- obter redução de adiposidade suficiente para os objetivos clínicos definidos;
- minimizar a perda desnecessária de massa magra;
- preservar a força e a função;
- assegurar adequação proteica e nutricional;
- proteger a saúde óssea;
- manter a atividade física e o treinamento resistido quando clinicamente possíveis.

A redução máxima da adiposidade não é objetivo universal. Em pessoas idosas, frágeis, com doenças crônicas graves ou com risco de desnutrição, a magnitude da perda deve ser ponderada frente ao risco de perda muscular, óssea e funcional.

Em ensaio randomizado em pessoas idosas com obesidade submetidas à restrição calórica, a combinação de exercício aeróbico e resistido produziu a maior melhora funcional e atenuou a perda de massa magra e de densidade mineral óssea em comparação com cada modalidade isolada[288]. Recomendações internacionais recentes sobre o uso de terapias de incretinas enfatizam a adequação proteica, o treinamento resistido e o monitoramento da composição corporal como estratégias para minimizar a perda muscular[59,60]. A preservação da estrutura e da função constitui, portanto, objetivo terapêutico explícito, e não consequência secundária do tratamento.

Obesidade sarcopênica: conduta. Na obesidade sarcopênica, diagnosticada segundo os critérios descritos em 4.5, o objetivo é reduzir a adiposidade preservando ou recuperando a massa e a função musculares. Em ensaio randomizado em idosos com obesidade, a associação de dieta e exercício melhorou a função física em 21%, mais que a dieta (12%) ou o exercício isolados (15%)[292], e intervenções que combinam adequação proteica e exercício são as mais eficazes para preservar a função[288,293]. O posicionamento da Associação Europeia para o Estudo da Obesidade sobre a obesidade no idoso recomenda[294]:

- restrição energética moderada, de cerca de 500 kcal por dia abaixo da necessidade estimada, evitando regimes muito restritivos;
- ingestão proteica acima de 1 g/kg por dia de peso ajustado (peso ideal acrescido de 25% do excesso de peso), com adequação de micronutrientes;
- treinamento multicomponente, com exercícios resistidos, aeróbicos (150 a 200 minutos semanais de intensidade moderada), de equilíbrio e de flexibilidade, ajustado à capacidade individual;
- avaliação da composição corporal, da função e da qualidade de vida na primeira consulta e ao longo do seguimento.

A obesidade sarcopênica e a idade, isoladamente, não contraindicam a farmacoterapia nem a cirurgia, que exigem supervisão próxima, monitoramento dos eventos gastrointestinais e da perda de massa magra e, na cirurgia, a ponderação dos riscos próprios do idoso[294]. A prescrição nutricional e de exercício está detalhada em 6.8 e 7.6, a farmacoterapia no idoso em 10.30 e as particularidades da pessoa idosa em 17.2.

5.11 Sustentabilidade, acesso e diversidade terapêutica

A pergunta sobre qual tratamento produz a maior perda de peso é insuficiente. A decisão terapêutica deve também perguntar:

- se o tratamento pode ser mantido;
- se é tolerável;
- se é acessível;
- se a pessoa consegue aderir;

- se existe risco de interrupção;
- se o benefício permanecerá no longo prazo.

Dados de prática clínica mostram que parcela substancial das pessoas interrompe a farmacoterapia nos primeiros meses, por razões que incluem custo, acesso e efeitos adversos[41,295]. Estudos de retirada de farmacoterapias de alta eficácia demonstram que a suspensão pode ser seguida de recuperação substancial do peso perdido[38,39]. Uma terapia de menor potência, porém sustentável, pode produzir maior benefício acumulado ao longo dos anos do que uma intervenção de alta eficácia utilizada por período curto e abandonada.

As terapias baseadas em incretinas, em particular a semaglutida e a tirzepatida, constituem atualmente as farmacoterapias de maior eficácia no tratamento da obesidade, com reduções ponderais médias que se aproximam das obtidas com procedimentos cirúrgicos em parcela dos pacientes[296]. São também as terapias com o mais amplo conjunto de ensaios randomizados com desfechos clínicos, que abrangem a doença cardiovascular, a insuficiência cardíaca, a doença renal, a apneia obstrutiva do sono, a esteato-hepatite, a osteoartrite e a prevenção do diabetes tipo 2[23,26–31,272,273,275,276]. Quando indicadas, acessíveis e sustentáveis para a pessoa, devem ser consideradas opções preferenciais de farmacoterapia, conforme o perfil clínico e as recomendações do capítulo de farmacoterapia. A valorização de alternativas terapêuticas por esta diretriz amplia as possibilidades de tratamento e não reduz o lugar dessas terapias.

Além das terapias baseadas em incretinas, outras intervenções farmacológicas apresentam evidência de eficácia em ensaios randomizados e metanálises, com diferentes condições regulatórias, disponibilidade, custos, contraindicações e graus de experiência clínica acumulada[263,296–298]. Entre elas estão:

- o orlistate;
- a associação de naltrexona e bupropiona;
- o topiramato, isolado ou associado à fentermina;
- a sibutramina, em contextos selecionados, quando permitida pela regulamentação vigente e na ausência de contraindicações cardiovasculares;
- a metformina, em indicações específicas[299].

Essas intervenções produzem, em média, reduções ponderais menores que as das incretinas, mas clinicamente significativas em parcela relevante dos pacientes[296]. Têm ainda papel definido em situações clínicas específicas, como a prevenção do diabetes, o transtorno de compulsão alimentar, a depressão associada e o ganho de peso induzido por psicofármacos. Algumas dessas opções não dispõem de registro no Brasil, e outras estão sujeitas a regras específicas de prescrição.

A condição regulatória, a disponibilidade, as indicações, a titulação, as associações e as contraindicações de cada fármaco, on-label e off-label, serão detalhadas no capítulo de farmacoterapia, com o respectivo Perfil Integrado de Evidência e com a estratificação por nível de recurso definida no capítulo 3. O objetivo é que nenhuma pessoa fique sem orientação terapêutica fundamentada em evidência por não ter acesso à opção de maior custo.

5.12 Horizonte de longo prazo: envelhecimento, anos de vida saudável e saúde conquistada

O aumento da expectativa de vida, discutido no capítulo 1, modifica o horizonte do tratamento da obesidade. Mais de uma década de vida é vivida, em média, com doenças crônicas ou incapacidade, e a obesidade reduz o número de anos vividos livres das principais doenças crônicas[9,17]. O tratamento eficaz da doença, por sua vez, pode modificar sua trajetória prognóstica, como demonstrado pelos dados de longo prazo da cirurgia metabólica e bariátrica[32].

Sem transformar esta diretriz em documento sobre longevidade, o objetivo de longo prazo do

tratamento inclui a preservação dos anos de vida com saúde, autonomia e função. Isso implica considerar, no planejamento terapêutico:

- a preservação da massa muscular e da força ao longo do envelhecimento;
- a proteção da saúde óssea, especialmente em perdas ponderais expressivas e em pessoas idosas;
- a manutenção da aptidão cardiorrespiratória.

Transições hormonais e deficiências endócrinas clinicamente diagnosticadas podem modificar a composição corporal, o risco metabólico e os objetivos terapêuticos. É o caso da transição menopausal, que se associa a aumento da massa gorda, redistribuição central da adiposidade e perda de massa magra, e do hipogonadismo masculino[187,300,301]. Essas condições devem ser investigadas e tratadas conforme suas indicações específicas e serão abordadas nos capítulos correspondentes.

A jornada terapêutica, portanto, não termina com o emagrecimento. A saúde conquistada deve ser mantida e protegida durante os anos que se seguem, em uma população que envelhece.

5.13 Decisão compartilhada

A decisão terapêutica deve integrar as prioridades da pessoa à decisão clínica fundamentada em evidência. Devem ser considerados:

- o benefício esperado;
- os riscos;
- a experiência anterior;
- as preferências e as prioridades clínicas;
- o custo, o acesso e a possibilidade de manutenção;
- a via de administração e a frequência;
- os efeitos adversos;
- o planejamento reprodutivo;
- os objetivos pessoais.

A decisão compartilhada não significa transferir a escolha para a pessoa sem orientação[107]. Significa construir, em conjunto, a estratégia com maior probabilidade de benefício sustentado.

5.14 Avaliação da resposta: manter, intensificar, combinar, substituir ou interromper

A obesidade é uma doença dinâmica, e o tratamento também deve ser. A partir da avaliação periódica da resposta, quatro condutas são possíveis:

- **Manter:** quando os objetivos e os benefícios estão sendo alcançados.
- **Intensificar:** quando a resposta é insuficiente e existe benefício adicional esperado, incluindo o ajuste individualizado de dose.
- **Combinar:** quando mecanismos complementares podem melhorar os resultados.
- **Substituir ou interromper:** quando não há benefício clínico suficiente, surgem riscos ou intolerância, ou a situação clínica se modifica.

As metas iniciais também não precisam permanecer estáticas. Uma pessoa pode iniciar o tratamento com o objetivo de melhorar o controle glicêmico e, após alcançá-lo, passar a priorizar a manutenção, a melhora da aptidão cardiorrespiratória, o ganho de força ou o tratamento de outra complicação. O plano terapêutico deve acompanhar a evolução do indivíduo. A interrupção planejada de uma terapia, quando ocorrer, deve ser acompanhada de estratégias de manutenção e de monitoramento da recorrência[38,39].

5.15 Síntese: do objetivo terapêutico à escolha da modalidade

O raciocínio clínico proposto por esta diretriz segue a sequência: perfil clínico, objetivo terapêutico, intensidade necessária, modalidades apropriadas, decisão compartilhada, avaliação da resposta e, conforme o resultado, manutenção, intensificação ou modificação.

A escolha do tratamento não deve começar pela pergunta sobre qual intervenção produz a maior perda de peso. Deve começar pela pergunta sobre quais problemas clínicos precisam ser modificados naquela pessoa e qual combinação de intervenções oferece a melhor relação entre benefício, segurança, sustentabilidade, acesso e preferência pessoal.

5.16 Recomendações do capítulo 5

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R14**
>
> É recomendado que os objetivos do tratamento sejam definidos de forma individualizada a partir do perfil clínico, das complicações, do risco, da funcionalidade e das preferências da pessoa. Esses objetivos incluem a melhora ou a remissão das complicações, a redução do risco cardiometabólico, a melhora da qualidade de vida e da funcionalidade, a redução da adiposidade e a manutenção dos benefícios, sem dano clinicamente relevante decorrente do tratamento.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com desfechos clínicos; consensos e diretrizes internacionais; estudos observacionais; experiência clínica documentada[20,26,247].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não aplicável a recomendação de planejamento; o benefício decorre da adequação do tratamento ao perfil.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta. A heterogeneidade da doença e a variação dos benefícios por complicação estão bem documentadas.
- *O que ainda não se sabe:* impacto de estratégias formais de definição de metas individualizadas sobre desfechos de longo prazo.

> **RECOMENDAÇÃO R15**
>
> É recomendado que a resposta terapêutica seja avaliada por desfechos de saúde, incluindo a segurança do tratamento, e não exclusivamente pela magnitude da redução ponderal.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com desfechos clínicos; revisão de escopo sobre o uso do percentual de perda de peso; consensos internacionais[249,260].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* benefícios clínicos relevantes foram demonstrados sem relação linear com a magnitude da perda de peso.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.

- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta. Diferentes linhas de evidência convergem para a insuficiência do peso como parâmetro isolado.
- *O que ainda não se sabe:* conjunto mínimo ideal de desfechos para acompanhamento na prática clínica brasileira.

RECOMENDAÇÃO R16

As metas de redução ponderal devem ser interpretadas como faixas associadas a probabilidades de benefício para cada condição, e não como limiares universais de sucesso ou fracasso. Na maioria das pessoas com obesidade clínica, reduções de 10% ou mais constituem referência útil, ponderados os benefícios e os riscos individuais.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados; estudos prospectivos e de coorte que relacionam a magnitude da perda ao benefício clínico[250,251,253–256].
- *Convergência:* concordante quanto à relação entre magnitude e benefício; parcialmente concordante quanto aos limiares específicos.
- *Magnitude:* variável conforme a condição (Quadro 5.2).
- *Segurança e experiência acumulada:* perdas expressivas exigem atenção à composição corporal e ao estado nutricional.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a relação entre magnitude e benefício em diversos desfechos; moderada para os limiares de cada condição, que variam entre estudos e intervenções.
- *O que ainda não se sabe:* se os limiares derivados de intervenções no estilo de vida se aplicam igualmente às terapias farmacológicas de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R17

A intensidade do tratamento deve ser proporcional à gravidade da doença, às complicações, ao risco e à magnitude do benefício esperado. A intervenção no estilo de vida, componente permanente do tratamento, não deve constituir etapa obrigatória prévia nem barreira de acesso às demais modalidades indicadas.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com farmacoterapia e cirurgia associadas ao estilo de vida; diretrizes e consensos internacionais[53,57,265].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* o adiamento de terapias indicadas pode prolongar a exposição à doença e às suas complicações; não há evidência de que todas as modalidades devam obrigatoriamente ser utilizadas em sequência.
- *Segurança e experiência acumulada:* a intensificação exige avaliação de segurança proporcional.
- *Acesso e custo:* variável conforme a modalidade.
- *Condição regulatória:* definida nos capítulos de cada modalidade.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. Há forte convergência conceitual, mas poucos ensaios compararam diretamente estratégias escalonadas e simultâneas.

- *O que ainda não se sabe:* comparação direta de desfechos entre estratégias escalonadas e estratégias multimodais desde o início.

RECOMENDAÇÃO R18

A escolha das intervenções deve considerar o risco, as complicações predominantes, as condições associadas e a evidência específica de benefício de cada modalidade terapêutica para essas condições.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com desfechos clínicos por condição; estudos de coorte de longo prazo; diretrizes específicas de cada condição[26–28,31,188,269,275].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* variável conforme a condição e a modalidade (Quadro 5.3).
- *Segurança e experiência acumulada:* inclui contraindicações específicas, como a da sibutramina na doença cardiovascular estabelecida e no diabetes tipo 2 associado a fator de risco cardiovascular.
- *Acesso e custo:* do cuidado essencial ao avançado.
- *Condição regulatória:* o uso fora dos critérios das indicações aprovadas será identificado no capítulo de farmacoterapia.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* variável conforme a condição e a modalidade, e apresentada no perfil específico de cada intervenção nos capítulos de tratamento.
- *O que ainda não se sabe:* benefício comparativo entre modalidades para a mesma condição, em ensaios diretos.

RECOMENDAÇÃO R19

A preservação da massa magra, da força, da função e da saúde óssea deve integrar os objetivos terapêuticos, especialmente diante de perdas ponderais expressivas e em pessoas idosas, com adequação proteica e treinamento resistido sempre que clinicamente possível.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado em pessoas idosas com obesidade; estudos de composição corporal em ensaios farmacológicos; recomendações internacionais; plausibilidade fisiológica[59,60,288].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* a combinação de exercício aeróbico e resistido produziu maior melhora funcional e atenuou a perda de massa magra e óssea.
- *Segurança e experiência acumulada:* exercício supervisionado seguro na maioria das pessoas.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para pessoas idosas; moderada para as demais populações em tratamento farmacológico de alta eficácia.
- *O que ainda não se sabe:* impacto de longo prazo da perda de massa magra induzida por terapias de alta eficácia sobre fraturas e funcionalidade.

RECOMENDAÇÃO R20

Quando indicadas, acessíveis e sustentáveis, as terapias de maior eficácia e com benefício demonstrado em desfechos clínicos devem ser consideradas preferenciais. A sustentabilidade, o

acesso, o custo, a segurança, a tolerabilidade e a possibilidade de manutenção devem integrar a seleção do tratamento. Quando uma opção de maior eficácia não for acessível, tolerável, sustentável ou apropriada, outras alternativas eficazes e respaldadas por evidência devem ser consideradas, de modo que nenhuma pessoa permaneça sem tratamento fundamentado em evidência.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com desfechos clínicos das terapias baseadas em incretinas; estudos de prática clínica sobre persistência e interrupção; ensaios randomizados de retirada; ensaios randomizados e metanálises de outras farmacoterapias; farmacovigilância e experiência clínica acumulada[26,38,39,41,295–298].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* as terapias baseadas em incretinas produzem as maiores reduções ponderais entre os fármacos disponíveis e benefício demonstrado em desfechos clínicos; outras farmacoterapias produzem reduções menores, mas clinicamente significativas em parcela relevante dos pacientes.
- *Segurança e experiência acumulada:* perfis de segurança conhecidos, com contraindicações específicas detalhadas no capítulo de farmacoterapia.
- *Acesso e custo:* terapias baseadas em incretinas como cuidado avançado; alternativas como cuidado essencial a ampliado.
- *Condição regulatória:* variável; detalhada no capítulo de farmacoterapia conforme a ANVISA.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta quanto à eficácia e aos desfechos das terapias baseadas em incretinas; moderada quanto ao benefício acumulado comparativo entre estratégias de diferentes custos em longo prazo.
- *O que ainda não se sabe:* benefício acumulado em longo prazo de terapias de menor custo mantidas continuamente, em comparação com terapias de alta eficácia interrompidas.

RECOMENDAÇÃO R21

No planejamento terapêutico de longo prazo, devem ser considerados fatores relacionados à idade e às transições fisiológicas que possam modificar a composição corporal, a função, a saúde óssea e o risco metabólico, com investigação e tratamento das condições específicas segundo suas próprias indicações e evidências.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* estudos de coorte sobre anos de vida livres de doença; estudos longitudinais da transição menopausal; ensaios randomizados de exercício em pessoas idosas; metanálise sobre testosterona e redução ponderal; diretrizes específicas[17,283,288,300,301].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* a obesidade reduz os anos vividos livres das principais doenças crônicas; a magnitude do benefício das intervenções específicas varia conforme a condição.
- *Segurança e experiência acumulada:* as terapias específicas têm perfis de risco próprios e indicações definidas.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial a ampliado.
- *Condição regulatória:* conforme cada intervenção.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. O impacto das transições fisiológicas sobre a composição corporal e o risco é bem estabelecido; a integração formal dessas condições ao tratamento da obesidade ainda carece de estudos dedicados.

- *O que ainda não se sabe:* efeito de estratégias integradas de longo prazo sobre a expectativa de vida saudável de pessoas tratadas para obesidade.

RECOMENDAÇÃO R22

Na obesidade sarcopênica, é recomendado que o tratamento tenha como objetivo reduzir a adiposidade preservando ou recuperando a massa e a função musculares, com restrição energética moderada, de cerca de 500 kcal por dia, evitando regimes muito restritivos, ingestão proteica acima de 1 g/kg por dia de peso ajustado e exercício multicomponente que inclua treinamento resistido. A obesidade sarcopênica e a idade, isoladamente, não contraindicam a farmacoterapia nem a cirurgia, que exigem monitoramento da composição corporal, da força e da função.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados em idosos com obesidade; revisão sistemática com metanálise de intervenções nutricionais e de exercício; consenso diagnóstico europeu; posicionamento europeu sobre obesidade no idoso[62,288,292–294].
- *Convergência:* concordante quanto à combinação de restrição moderada, adequação proteica e exercício.
- *Magnitude:* melhora da função física de 21% com dieta e exercício, contra 12% com dieta e 15% com exercício isolados, com atenuação da perda de massa magra e de densidade mineral óssea.
- *Segurança e experiência acumulada:* a restrição intensa sem exercício aumenta a perda de massa magra e óssea; o exercício deve ser adaptado à capacidade individual.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial para alimentação e exercício; cuidado ampliado para a avaliação da composição corporal por DXA.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* os pontos de corte de massa muscular validados para a população brasileira e o efeito das terapias de alta eficácia sobre a função na obesidade sarcopênica.

RECOMENDAÇÃO R23

A resposta deve ser periodicamente reavaliada, e o tratamento mantido, intensificado, combinado, substituído ou interrompido conforme o benefício clínico, a segurança e a evolução dos objetivos. O tratamento de manutenção em longo prazo deve ser considerado, e a interrupção planejada deve ser acompanhada de estratégias de manutenção e de monitoramento da recorrência.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de manutenção e de retirada; estudos de prática clínica; experiência clínica documentada[38,39,41].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* a interrupção de determinados tratamentos farmacológicos de alta eficácia foi associada a recuperação substancial do peso perdido, incluindo aproximadamente dois terços da perda após um ano em estudo de retirada de semaglutida[38]. A continuidade do tratamento preservou ou ampliou os resultados.
- *Segurança e experiência acumulada:* reavaliações periódicas de eficácia e segurança.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.

- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta. A natureza crônica e recorrente da doença e o benefício da manutenção farmacológica estão bem estabelecidos.
- *O que ainda não se sabe:* critérios ideais para redução de dose ou interrupção planejada sem perda dos benefícios.

RECOMENDAÇÃO R24

Os benefícios atribuídos a intervenções além da redução ponderal devem ser interpretados de acordo com os desenhos e as populações em que foram demonstrados. A extensão desses benefícios a populações não estudadas deve ser identificada como extrapolação, com sua fundamentação e sua condição regulatória explicitadas.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* análises pré-especificadas de ensaios de desfecho; princípios metodológicos descritos no capítulo 3[260].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não aplicável a recomendação metodológica.
- *Segurança e experiência acumulada:* reduz o risco de uso indiscriminado e protege a decisão clínica fundamentada.
- *Acesso e custo:* não se aplica.
- *Condição regulatória:* explicitada em cada recomendação dos capítulos de tratamento.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta. A transparência quanto à população estudada é princípio metodológico consolidado.
- *O que ainda não se sabe:* magnitude do benefício em pessoas fora dos critérios de inclusão dos ensaios, que exigirá estudos dedicados.

CAPÍTULO 6

TRATAMENTO NUTRICIONAL

6.1 A terapia nutricional como alicerce do tratamento

A intervenção no estilo de vida constitui o alicerce permanente do tratamento da obesidade, presente em todos os perfis clínicos e em todas as fases do cuidado. Nutrição, atividade física, exercício, comportamento, sono e saúde mental não constituem etapas preliminares a serem cumpridas antes do acesso às demais intervenções, mas componentes permanentes do tratamento. Farmacoterapia, procedimentos endoscópicos e cirurgia metabólica e bariátrica são modalidades complementares, indicadas conforme o perfil clínico, a gravidade da doença, as complicações e os objetivos terapêuticos. Quando indicadas, não devem ser retardadas pela exigência de tentativa prévia ou fracasso da intervenção no estilo de vida. Nos principais ensaios clínicos pivotais das terapias farmacológicas contemporâneas para obesidade, os medicamentos foram avaliados associados a intervenções sobre alimentação e atividade física, e não em substituição a elas[302,303].

A terapia nutricional é o primeiro componente desse alicerce[143,304]. Seu papel ultrapassa a produção de déficit energético. Ela envolve:

- a qualidade da alimentação;
- a adequação de proteínas e micronutrientes;
- a preservação da massa magra;
- o controle das complicações metabólicas;
- a tolerabilidade das demais terapias;
- a construção de padrões alimentares sustentáveis, capazes de manter os resultados ao longo dos anos.

Em revisão sistemática com metanálise, intervenções de manejo do peso conduzidas por nutricionistas produziram maior redução ponderal e maior melhora de parâmetros cardiometabólicos do que o cuidado usual[305]. A participação do nutricionista na equipe multiprofissional é, portanto, componente qualificado do tratamento, e não apenas apoio acessório[304,305].

6.2 Princípios gerais da terapia nutricional

A redução da adiposidade exige balanço energético negativo sustentado. A relação entre déficit energético e perda de peso, entretanto, não é linear nem constante. Modelos matemáticos validados demonstram que a regra tradicional segundo a qual um déficit fixo produz perda proporcional e contínua superestima a perda de longo prazo[306]. As adaptações fisiológicas à redução ponderal reduzem progressivamente o gasto energético e aumentam o apetite[34,35]. Essas adaptações, descritas no capítulo 1, explicam o platô ponderal e a tendência à recuperação do peso, e precisam ser consideradas no planejamento nutricional desde o início.

A terapia nutricional deve ser individualizada[143,307]. Devem ser considerados:

- as preferências alimentares e culturais;
- o contexto socioeconômico e o acesso a alimentos;
- a rotina e a organização da vida diária, incluindo os horários de trabalho e de sono;

- o estado nutricional e a qualidade da alimentação habitual;
- a composição corporal e a capacidade funcional;
- o nível de atividade física;
- a trajetória ponderal e o histórico de tratamentos anteriores;
- as complicações presentes;
- os medicamentos em uso;
- o comportamento alimentar;
- os objetivos definidos para cada pessoa, conforme o capítulo 5.

Uma prescrição nutricional que não pode ser mantida não produz benefício sustentado, independentemente de sua eficácia teórica.

6.3 Déficit energético e magnitude da restrição

As diretrizes internacionais propõem duas formas de estabelecer o déficit energético[45,307]:

- um déficit de aproximadamente 500 a 750 kcal por dia em relação às necessidades estimadas;
- planos alimentares com valor energético entre 1.200 e 1.500 kcal por dia para mulheres e entre 1.500 e 1.800 kcal por dia para homens, ajustados ao peso e ao nível de atividade física.

Esses valores constituem pontos de partida e devem ser adaptados à resposta, à tolerância, ao estado nutricional e à composição corporal.

O déficit energético deve ser entendido como estimativa inicial, sujeita a ajustes ao longo do acompanhamento. Durante a redução ponderal, o gasto energético diminui tanto pela redução da massa corporal quanto por adaptações fisiológicas que podem reduzi-lo além do previsto pelas alterações da composição corporal[35,306]. Paralelamente, alterações nos mecanismos de regulação do apetite podem dificultar a manutenção da restrição energética e favorecer a recuperação ponderal[34].

A resposta ao tratamento, portanto, não deve ser interpretada exclusivamente a partir da diferença entre a ingestão energética prescrita e o gasto energético inicialmente estimado. A evolução ponderal, a trajetória da circunferência abdominal, a composição corporal, quando sua avaliação for pertinente, a ingestão alimentar efetiva, a tolerabilidade, a força muscular e a capacidade funcional devem orientar a reavaliação da estratégia nutricional.

Restrições mais intensas podem produzir perdas mais rápidas, mas exigem atenção à adequação nutricional, à preservação da massa magra e ao risco de desnutrição, especialmente em pessoas idosas, em pessoas com doenças crônicas e durante o uso de terapias farmacológicas que reduzem acentuadamente o apetite[59,63]. Nessas situações, a prioridade é assegurar a qualidade da alimentação e a adequação proteica, mais do que ampliar o déficit.

Em crianças, adolescentes, gestantes e lactantes, as estratégias de restrição energética utilizadas em adultos não devem ser aplicadas automaticamente; são necessárias abordagens específicas às demandas de crescimento e desenvolvimento e às condições fisiológicas de cada fase, descritas nos capítulos 14, 15 e 17[308,309].

6.4 Padrões alimentares

Diferentes padrões alimentares produzem redução ponderal semelhante quando o déficit energético é comparável. Metanálises de ensaios randomizados que compararam programas dietéticos com diferentes composições de macronutrientes demonstraram diferenças pequenas e pouco relevantes na perda de peso em médio e longo prazo[310,311]. O mesmo resultado foi observado em ensaios randomizados de grande porte, como o POUNDS Lost, que comparou dietas com diferentes proporções

de gordura, proteína e carboidrato, e o DIETFITS, que comparou dietas de baixo teor de gordura e de baixo teor de carboidrato[312,313]. Nenhum desses estudos mostrou superioridade consistente de uma composição de macronutrientes em dois anos ou em doze meses, respectivamente. A adesão e a sustentabilidade do padrão alimentar estão entre os principais determinantes do resultado[310,313]. Entretanto, a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre intervenções não estabelece equivalência entre os padrões alimentares, nem exclui a possibilidade de respostas individuais distintas.

A escolha do padrão alimentar não deve considerar exclusivamente a magnitude da perda ponderal, mas também seus potenciais efeitos sobre o controle glicêmico, a pressão arterial, o perfil lipídico, a saúde cardiovascular, a adequação nutricional, a composição corporal, a tolerabilidade e a qualidade de vida. A adesão, as preferências individuais, o contexto clínico e a possibilidade de manutenção em longo prazo também devem orientar essa escolha.

Padrão mediterrâneo: apresenta o mais amplo conjunto de evidências de benefício cardiovascular.

- No ensaio PREDIMED, a dieta mediterrânea suplementada com azeite de oliva extravirgem ou oleaginosas reduziu eventos cardiovasculares maiores em prevenção primária[314].
- No ensaio CORDIOPREV, a dieta mediterrânea foi superior à dieta de baixo teor de gordura em prevenção secundária[315].
- No ensaio DIRECT, as dietas mediterrânea e de baixo carboidrato produziram maior perda de peso e melhor perfil metabólico do que a dieta de baixo teor de gordura em dois anos[316].
- O padrão mediterrâneo também é recomendado para a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica[195].

Padrão DASH: reduz a pressão arterial, especialmente quando associado à redução do sódio, e melhora outros fatores de risco cardiovascular[317,318].

Padrões de baixo teor de carboidrato, incluindo dietas cetogênicas: podem produzir perda ponderal inicial mais rápida e melhora do controle glicêmico e dos triglicerídeos. Em metanálise de ensaios randomizados, a dieta cetogênica de muito baixo teor de carboidrato produziu perda ponderal de longo prazo discretamente superior à da dieta de baixo teor de gordura[319]. A adesão de longo prazo, a qualidade das fontes de gordura e a monitorização em pessoas com doença renal ou em uso de inibidores de SGLT2 devem ser consideradas.

Padrões baseados em vegetais: incluem dietas vegetarianas e veganas de baixo teor de gordura e produziram redução ponderal e melhora da sensibilidade à insulina em ensaios randomizados[320]. Exigem atenção à adequação de proteína, vitamina B12, ferro, cálcio e outros micronutrientes.

Em pessoas com diabetes tipo 2 ou pré-diabetes, diferentes padrões alimentares são aceitáveis, segundo o consenso internacional de terapia nutricional em diabetes, e a redução do peso constitui o principal mediador da melhora metabólica[321]. Em análises de grandes coortes, padrões alimentares saudáveis, caracterizados por maior consumo de vegetais, frutas, cereais integrais, leguminosas, oleaginosas e peixes e por menor consumo de carnes processadas, açúcares e alimentos ultraprocessados, associaram-se a menor mortalidade total e por causas específicas, independentemente do nome do padrão adotado[322,323].

6.5 Qualidade alimentar, alimentos ultraprocessados e bebidas açucaradas

A classificação NOVA, desenvolvida no Brasil, organiza os alimentos segundo a extensão e o propósito do processamento industrial, e não segundo seu conteúdo de nutrientes[324]. Ela distingue quatro grupos:

- **Alimentos in natura ou minimamente processados:** grãos, leguminosas, frutas, hortaliças, carnes, ovos e leite, submetidos apenas a processos como limpeza, secagem, moagem, pasteurização ou congelamento.
- **Ingredientes culinários processados:** óleos, gorduras, açúcar e sal, utilizados no preparo de refeições.

- **Alimentos processados:** produtos elaborados com a adição de sal, açúcar ou óleo a alimentos do primeiro grupo, como conservas, queijos e pães simples.
- **Alimentos ultraprocessados:** formulações industriais elaboradas majoritariamente a partir de substâncias extraídas ou derivadas de alimentos e de aditivos, como corantes, aromatizantes, emulsificantes e realçadores de sabor, com pouco ou nenhum alimento inteiro em sua composição. Exemplos são refrigerantes, salgadinhos, biscoitos recheados, embutidos, refeições prontas congeladas e diversos produtos açucarados.

Essa classificação fundamenta o Guia Alimentar para a População Brasileira, que recomenda basear a alimentação em alimentos in natura e minimamente processados, utilizar ingredientes culinários com moderação, limitar os processados e evitar os ultraprocessados[144].

No Brasil, análises das pesquisas de orçamentos familiares documentaram aumento progressivo da participação dos produtos ultraprocessados na alimentação domiciliar ao longo das últimas décadas, em substituição a alimentos in natura e a preparações culinárias tradicionais[325].

A evidência sobre os efeitos dos ultraprocessados reúne diferentes desenhos de estudo:

- **Evidência experimental:** em ensaio randomizado cruzado conduzido em ambiente controlado, adultos expostos a dieta baseada em ultraprocessados consumiram aproximadamente 500 kcal por dia a mais e ganharam peso em duas semanas[326]. Na dieta não processada, os mesmos participantes perderam peso. As duas dietas foram pareadas quanto à oferta de energia, açúcares, gorduras, sódio, fibras e macronutrientes, e a dieta ultraprocessada associou-se a maior velocidade de ingestão.
- **Coortes prospectivas:** maior consumo de ultraprocessados associou-se a maior mortalidade total em coorte espanhola e a maior incidência de doença cardiovascular em coorte francesa[327,328]. No estudo ELSA-Brasil, coorte de servidores públicos brasileiros, associou-se à incidência de sobrepeso e obesidade e a maior ganho de peso e de circunferência abdominal ao longo do seguimento[329].
- **Estudos populacionais brasileiros:** o maior consumo de ultraprocessados associou-se a maior IMC e a maior prevalência de obesidade em adolescentes e adultos[330]. Estudo de modelagem em oito países, incluindo o Brasil, estimou parcela relevante da mortalidade prematura atribuível ao consumo desses produtos[331]. Trata-se de estimativa baseada em pressupostos sobre o risco relativo e a exposição populacional, e não de número de mortes com relação causal demonstrada.
- **Síntese da evidência:** revisão guarda-chuva de metanálises identificou associação consistente entre maior exposição a ultraprocessados e mortalidade cardiovascular, diabetes tipo 2, transtornos mentais comuns e outros desfechos adversos, com graus variados de credibilidade conforme o desfecho[332].

Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar esses achados:

- a elevada densidade energética;
- a hiperpalatabilidade, resultante de combinações de gordura, açúcar e sódio que excedem as encontradas em alimentos inteiros, objeto de definições quantitativas na literatura[333];
- a maior velocidade de ingestão;[326]
- o menor teor de fibras e de proteínas;
- o deslocamento de alimentos in natura;
- possíveis efeitos de aditivos e da matriz alimentar, ainda em investigação.

A interpretação dessa evidência exige também o reconhecimento de suas limitações:

- **Confundimento:** a maior parte dos dados provém de estudos observacionais, sujeitos a confundimento por outros fatores associados ao padrão de vida[332].
- **Reprodutibilidade:** a classificação NOVA tem sido objeto de debate científico quanto à reprodutibilidade da categorização de determinados produtos[334].

- **Heterogeneidade dentro do grupo:** análises de grandes coortes mostraram que os subgrupos de ultraprocessados não se associam igualmente aos desfechos[335]. Bebidas açucaradas e carnes processadas apresentam associações mais fortes com o diabetes tipo 2, enquanto alguns produtos, como pães e cereais integrais industrializados e iogurtes, não apresentaram a mesma associação.

Essas limitações não anulam a convergência entre a evidência experimental, observacional e mecanística. Mas indicam que a orientação clínica deve priorizar a redução dos ultraprocessados com associação mais consistente a desfechos adversos e daqueles de maior densidade energética e hiperpalatabilidade, e a substituição por alimentos in natura e preparações culinárias, e não a exclusão indiscriminada de qualquer produto industrializado.

No Brasil, a rotulagem nutricional frontal obrigatória, com a identificação de alto teor de açúcares adicionados, gorduras saturadas e sódio, constitui ferramenta adicional para orientar as escolhas alimentares na prática clínica[336].

As bebidas açucaradas constituem fonte relevante de energia de baixo poder sacietógeno, e seu consumo associa-se ao ganho de peso, ao diabetes tipo 2 e à doença cardiovascular[337]. Sua redução é intervenção simples e de amplo impacto.

A qualidade dos carboidratos também é relevante. Maior consumo de fibras alimentares e de cereais integrais associou-se, em revisões sistemáticas e metanálises, a menor peso corporal e a menor risco de doenças crônicas[338].

Quanto aos adoçantes não calóricos, a Organização Mundial da Saúde emitiu recomendação condicional contra seu uso como estratégia de controle do peso, com base na ausência de benefício de longo prazo e em associações observacionais com desfechos adversos[339]. Em metanálise de ensaios randomizados, entretanto, a substituição de bebidas açucaradas por bebidas com adoçantes de baixa ou nenhuma caloria associou-se a pequena redução do peso e de fatores de risco cardiometabólico, de magnitude semelhante à da substituição por água[340], e o consenso da American Diabetes Association admite essa substituição como estratégia de redução da ingestão de açúcares[321]. A orientação deve, portanto, priorizar a redução habitual do consumo de bebidas açucaradas, preferencialmente com a substituição por água, e considerar individualmente o uso de adoçantes como alternativa transitória ou complementar, sem apresentá-los como estratégia isolada de emagrecimento.

6.6 Dietas de baixo e de muito baixo valor energético e substituição de refeições

Dietas de baixo valor energético, em geral entre 800 e 1.200 kcal por dia, e dietas de muito baixo valor energético, com menos de 800 kcal por dia, frequentemente estruturadas por substituição total ou parcial de refeições por fórmulas nutricionalmente completas, produzem perdas ponderais mais rápidas e de maior magnitude no curto prazo.

- **Remissão do diabetes:** no ensaio DiRECT, conduzido na atenção primária, a substituição total da dieta seguida de reintrodução estruturada de alimentos e de suporte para manutenção produziu remissão do diabetes tipo 2 em quase metade dos participantes em um ano[254]. A remissão diminuiu com o tempo: foi de 36% em dois anos e de cerca de 13% em cinco anos no grupo de intervenção[341,342]. O ensaio incluiu adultos com diagnóstico de diabetes há menos de seis anos, IMC de 27 a 45 kg/m² e sem uso de insulina, e seus resultados não devem ser extrapolados automaticamente para pessoas com diabetes de longa duração ou insulinodependentes[254].
- **Atenção primária:** no ensaio DROPLET, a substituição total da dieta produziu perda de peso aproximadamente três vezes maior do que o cuidado usual em um ano[343].
- **Substituição parcial:** metanálises de estudos com substituição parcial de refeições demonstraram maior perda de peso do que dietas convencionais com a mesma meta energética[344].
- **Revisão em diabetes:** revisão guarda-chuva de dietas para o manejo do peso em adultos com diabetes tipo 2 identificou as dietas de baixo valor energético com substituição de refeições como as estratégias de maior eficácia para perda de peso e remissão[345].

Dietas de baixo e de muito baixo valor energético não devem ser consideradas estratégias universais nem de manutenção permanente. Sua utilização deve ocorrer em pessoas criteriosamente selecionadas, como parte de programas estruturados de tratamento da obesidade, com supervisão profissional, acompanhamento clínico e planejamento explícito da fase de reintrodução alimentar e da manutenção ponderal[45,129]. Antes de sua implementação, recomenda-se avaliar o estado nutricional, a composição corporal quando pertinente, as condições clínicas, o histórico de transtornos alimentares, os medicamentos em uso e os riscos da restrição energética intensiva, com ajuste prévio de antidiabéticos e anti-hipertensivos, pelo risco de hipoglicemia e hipotensão[129,254,343].

Essas estratégias exigem atenção especial em pessoas idosas, em pessoas com fragilidade ou sarcopenia e em pessoas com doenças crônicas que possam comprometer a segurança da intervenção[346]. A gestação, a lactação, os transtornos alimentares ativos e as condições clínicas instáveis exigem avaliação específica e constituem contraindicações reconhecidas a determinados protocolos de restrição energética intensiva, particularmente às dietas cetogênicas de muito baixo valor energético[347]. O acompanhamento deve contemplar a adequação proteica e de micronutrientes, o estado de hidratação, os sintomas gastrointestinais, os eletrólitos quando clinicamente indicado, a preservação da massa muscular e a identificação de eventos adversos, como constipação, fadiga, tontura e colelitíase associada à perda ponderal rápida[129,346,347].

6.7 Jejum intermitente e alimentação com restrição de horário

As estratégias de jejum intermitente incluem o jejum em dias alternados, os esquemas de restrição em dois dias da semana e a alimentação com restrição de horário. Elas têm sido amplamente difundidas.

Em ensaios randomizados, essas estratégias produziram perda de peso semelhante, mas não superior, à restrição energética diária contínua:

- o jejum em dias alternados não foi superior à restrição calórica diária e apresentou maior taxa de abandono[348];
- a alimentação com restrição de horário isolada, sem orientação de restrição energética, não produziu perda de peso significativamente maior que a do grupo controle[349];
- associada à restrição calórica, não foi superior à restrição calórica isolada em doze meses[350].

Essas estratégias podem ser consideradas para pessoas que as preferem e que nelas encontram maior facilidade de adesão. Não devem ser apresentadas como superiores às demais. Exigem cautela em pessoas com diabetes em uso de insulina ou sulfonilureias e em pessoas com história de transtornos alimentares, e não são indicadas na gestação e na lactação, períodos em que a perda de peso não é objetivo terapêutico.

6.8 Proteína e preservação da massa magra

A preservação da massa magra é objetivo explícito desta diretriz, conforme o capítulo 5. Durante a restrição energética, parte do peso perdido corresponde à massa livre de gordura. Essa proporção pode ser reduzida pela ingestão proteica adequada associada ao treinamento resistido.

Em metanálise de ensaios randomizados, dietas com restrição energética e maior teor proteico produziram menor perda de massa livre de gordura e maior redução de massa gorda em comparação com dietas de teor proteico padrão[351,352]. Em pessoas idosas, maior ingestão proteica durante a perda de peso associou-se à melhor preservação da massa magra, e ensaios randomizados confirmaram que a maior ingestão proteica durante a restrição calórica atenua a perda de massa magra e melhora a qualidade da dieta[353,354].

As recomendações internacionais para pessoas idosas propõem ingestão proteica de pelo menos 1,0 a 1,2 g/kg de peso por dia, com valores de 1,2 a 1,5 g/kg por dia em pessoas com doenças agudas ou crônicas, ressalvadas as condições que exigem restrição, como a doença renal crônica avançada[63,64]. Para a maioria

dos adultos em tratamento da obesidade, o consenso da associação americana de endocrinologia clínica de 2025 propõe ingestão de pelo menos 1,2 g de proteína por quilograma de peso por dia[53]. Durante a perda de peso, especialmente quando intensa ou rápida, recomenda-se assegurar ingestão proteica adequada, individualizada e calculada com referencial de peso explicitado e ajustado ao contexto clínico, evitando a aplicação automática do peso corporal total em graus elevados de obesidade[59,355]. A prescrição deve priorizar a adequação da ingestão diária total, considerando as necessidades individuais e o contexto clínico[356]. A distribuição entre as refeições pode ser individualizada, porque os ensaios disponíveis não demonstraram benefício adicional consistente de um padrão específico de distribuição sobre a preservação da massa magra durante o emagrecimento[357,358]. A associação ao treinamento resistido deve ser incentivada sempre que clinicamente viável, conforme detalhado no capítulo 7[359].

A adequação de micronutrientes também deve ser considerada[59,60]. Atenção particular deve ser dada ao cálcio, à vitamina D, ao ferro, à vitamina B12 e ao folato, sobretudo em restrições intensas, em padrões alimentares restritivos e durante a farmacoterapia de alta eficácia. A investigação laboratorial e a suplementação devem ser orientadas pela avaliação individual, evitando-se sua utilização indiscriminada (capítulo 11).

6.9 Terapia nutricional durante a farmacoterapia de alta eficácia

As terapias baseadas em incretinas reduzem acentuadamente o apetite e a ingestão alimentar[360]. Esse efeito, responsável por sua eficácia, cria riscos nutricionais específicos:

- ingestão insuficiente de proteínas e micronutrientes;
- perda de massa magra;
- desidratação;
- sintomas gastrointestinais que limitam a tolerabilidade.

Em revisão sistemática de mapeamento dos ensaios com essas terapias, os desfechos nutricionais e funcionais raramente foram avaliados[361]. Em estudo observacional de pessoas com diabetes em uso de agonistas do receptor de GLP-1, foram descritas deficiências nutricionais e redução de massa muscular[362].

Recomendações conjuntas de sociedades internacionais de medicina do estilo de vida, nutrição e obesidade estabeleceram prioridades nutricionais para pessoas em uso dessas terapias[59]:

- adequação proteica;
- densidade nutricional das refeições;
- hidratação;
- manejo dos sintomas gastrointestinais;
- associação ao treinamento resistido.

O papel do nutricionista nesse contexto tem sido redefinido[363]: deixa de ser centrado apenas na restrição e passa a abranger a garantia da qualidade da alimentação reduzida e a preparação para a manutenção. As orientações para o manejo dos sintomas gastrointestinais incluem refeições menores e mais frequentes, redução de alimentos gordurosos, ingestão lenta e interrupção da refeição aos primeiros sinais de saciedade[364].

Na fase de manutenção ou de redução de dose, a terapia nutricional deve preparar a pessoa para o retorno do apetite, com estratégias que reduzam o risco de recuperação ponderal.

6.10 Terapia nutricional na cirurgia metabólica e bariátrica

A cirurgia metabólica e bariátrica exige acompanhamento nutricional especializado antes e após o procedimento. Esse acompanhamento inclui:

- a progressão estruturada da consistência da dieta no pós-operatório;
- a adequação proteica;
- a prevenção e o tratamento de deficiências de micronutrientes, em especial ferro, vitamina B12, folato, cálcio, vitamina D, tiamina e vitaminas lipossolúveis;
- a suplementação vitamínica e mineral contínua, conforme o procedimento realizado.

Diretrizes multissocietárias definem os esquemas de suplementação e de monitoramento laboratorial, que serão detalhados no capítulo de cirurgia[183,365]. A recuperação ponderal após a cirurgia também exige reavaliação nutricional e comportamental.

6.11 Terapia nutricional em condições específicas

A terapia nutricional deve ser ajustada às complicações e condições presentes:

- **Diabetes tipo 2:** a redução ponderal é o principal mediador da melhora glicêmica e da remissão[254,321]. A distribuição e a qualidade dos carboidratos devem ser ajustadas ao tratamento farmacológico.
- **Doença hepática esteatótica:** o padrão mediterrâneo, a redução de açúcares adicionados, de frutose e de álcool e a perda de peso proporcional aos objetivos histológicos são recomendados[195].
- **Doença renal crônica:** a ingestão proteica deve ser individualizada, conciliando a preservação da massa magra com as recomendações nefrológicas.
- **Apneia obstrutiva do sono:** intervenções dietéticas e de estilo de vida produziram melhora da gravidade proporcional à perda de peso[366].
- **Síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP):** a redução ponderal por intervenção nutricional melhora a função ovulatória[188].
- **Pessoas idosas e obesidade sarcopênica:** intervenções que combinam adequação proteica e exercício são as mais eficazes para preservar a função, conforme revisão sistemática com metanálise[288,293].

6.12 Terapia nutricional na manutenção do peso perdido

A manutenção do peso perdido é a fase mais desafiadora do tratamento e exige estratégias nutricionais próprias. Pessoas que mantiveram perdas expressivas por longos períodos, acompanhadas pelo National Weight Control Registry, compartilham padrões comuns[367,368]:

- alimentação consistente ao longo da semana;
- regularidade das refeições;
- automonitoramento da ingestão e do peso;
- níveis elevados de atividade física.

Esses comportamentos foram mantidos por até dez anos em parcela relevante dos participantes[368]. Essas observações, embora oriundas de coorte autosselecionada, são coerentes com os resultados dos ensaios de manutenção[369].

A terapia nutricional na manutenção deve considerar as adaptações fisiológicas persistentes que aumentam o apetite e reduzem o gasto energético[34,35]. Deve priorizar padrões alimentares sustentáveis, de baixa densidade energética e alto poder sacietógeno, com adequação proteica, e manter o contato periódico com a equipe. A fase de manutenção não é retorno à alimentação anterior, mas continuidade de um padrão construído durante o tratamento.

6.13 Suplementos, fitoterápicos e produtos para emagrecimento

Revisão sistemática de suplementos dietéticos e terapias alternativas para perda de peso concluiu que a maioria dos produtos não dispõe de evidência de eficácia clinicamente relevante e que muitos apresentam riscos de adulteração e de eventos adversos[370]. Suplementos, chás, fitoterápicos, fórmulas e outros produtos comercializados com promessa de emagrecimento não devem ser utilizados como tratamento da obesidade na ausência de evidência de eficácia e segurança.

Essa recomendação não se aplica à suplementação de micronutrientes com indicação clínica, nem às fórmulas nutricionais completas utilizadas em estratégias estruturadas de substituição de refeições.

6.14 Contexto brasileiro: acesso, insegurança alimentar e cultura alimentar

A terapia nutricional no Brasil deve considerar a coexistência entre obesidade e insegurança alimentar. Em inquérito nacional representativo de 2017 e 2018, a insegurança alimentar grave associou-se a maior chance de obesidade entre mulheres adultas, mas não entre homens[371]. Análises anteriores de inquérito nacional já haviam descrito associação semelhante entre mulheres[372]. A evolução dos preços no Brasil também é desfavorável[373]: desde o início dos anos 2000, os preços dos alimentos ultraprocessados caíram, enquanto os dos alimentos in natura e minimamente processados subiram, e a projeção baseada na tendência observada até 2017 indicava que os ultraprocessados se tornariam mais baratos que os alimentos in natura e minimamente processados em meados da década de 2020.

O Guia Alimentar para a População Brasileira oferece referência culturalmente adequada e economicamente acessível[144]. Ele valoriza a alimentação baseada em alimentos in natura e minimamente processados, as preparações culinárias tradicionais, como a combinação de arroz e feijão, e o ato de comer em companhia. A prescrição nutricional deve considerar a renda, o acesso, a cultura alimentar regional e o tempo disponível para preparo das refeições, em coerência com o princípio de equidade e acesso descrito no capítulo 2.

6.15 Recomendações do capítulo 6

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R25**
>
> É recomendada terapia nutricional individualizada para todas as pessoas com obesidade, preferencialmente conduzida por nutricionista integrado à equipe multiprofissional, como componente permanente do tratamento, independentemente das demais modalidades terapêuticas utilizadas.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* revisão sistemática com metanálise de ensaios randomizados de intervenções conduzidas por nutricionistas; principais ensaios pivotais de farmacoterapia, com intervenção nutricional associada; diretrizes internacionais[302–305].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* maior redução ponderal e melhora cardiometabólica em comparação com o cuidado usual.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos relevantes; uso consolidado.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.

- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta. A terapia nutricional é o fundamento comum das evidências de tratamento da obesidade.
- *O que ainda não se sabe:* modelos de oferta de terapia nutricional mais custo-efetivos para o Sistema Único de Saúde.

RECOMENDAÇÃO R26

É recomendado que o déficit energético seja individualizado, com pontos de partida de aproximadamente 500 a 750 kcal por dia em relação às necessidades estimadas, ajustados à resposta, à tolerância, ao estado nutricional e à composição corporal, priorizando a qualidade da alimentação.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados; diretrizes internacionais; modelos fisiológicos validados do balanço energético[45,306,374].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* déficits dessa magnitude produzem perda ponderal clinicamente significativa na maioria das pessoas aderentes.
- *Segurança e experiência acumulada:* restrições intensas exigem monitoramento nutricional.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta. Os princípios do balanço energético e das adaptações fisiológicas são bem estabelecidos.
- *O que ainda não se sabe:* métodos práticos e precisos de estimativa individual das necessidades energéticas ao longo da perda de peso.

RECOMENDAÇÃO R27

É recomendado que o padrão alimentar seja escolhido conforme a preferência, a possibilidade de manutenção e as complicações presentes. Diferentes padrões produzem perda de peso semelhante quando o déficit energético é comparável, e o padrão mediterrâneo é particularmente apropriado em pessoas com risco cardiovascular aumentado ou doença hepática esteatótica.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de ensaios randomizados; ensaios randomizados de grande porte com desfechos de peso e cardiovasculares; grandes estudos de coorte[310–315,322].
- *Convergência:* concordante quanto à equivalência ponderal; concordante quanto ao benefício cardiovascular do padrão mediterrâneo.
- *Magnitude:* diferenças pequenas de perda de peso entre padrões; redução de eventos cardiovasculares com o padrão mediterrâneo em prevenção primária e secundária.
- *Segurança e experiência acumulada:* padrões restritivos exigem atenção à adequação de micronutrientes.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial, com adaptação à disponibilidade regional de alimentos.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* preditores individuais de resposta a diferentes padrões alimentares.

RECOMENDAÇÃO R28

É recomendado priorizar alimentos in natura e minimamente processados e preparações culinárias, conforme o Guia Alimentar para a População Brasileira, e reduzir o consumo de alimentos ultraprocessados, com prioridade para as bebidas açucaradas, as carnes processadas e os produtos de maior densidade energética e hiperpalatabilidade. Os adoçantes não calóricos podem ser considerados individualmente como substitutos transitórios ou complementares das bebidas açucaradas, mas não como estratégia isolada de controle do peso.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado em ambiente controlado; coortes prospectivas, incluindo a coorte brasileira ELSA-Brasil; revisão guarda-chuva de metanálises; estudos populacionais brasileiros; diretriz da Organização Mundial da Saúde sobre adoçantes; metanálise de ensaios randomizados de substituição de bebidas açucaradas; plausibilidade mecanística[326,329,330,332,339,340].
- *Convergência:* concordante quanto ao efeito do conjunto dos ultraprocessados; parcialmente concordante quanto aos subgrupos.
- *Magnitude:* a dieta baseada em ultraprocessados aumentou a ingestão em cerca de 500 kcal por dia em ambiente controlado.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. Evidências experimentais, observacionais e mecanísticas convergem, mas a base é predominantemente observacional, o único ensaio randomizado é pequeno e de curta duração, e há heterogeneidade entre os subgrupos de produtos.
- *O que ainda não se sabe:* mecanismos específicos pelos quais o processamento industrial aumenta a ingestão energética e papel isolado dos aditivos alimentares.

RECOMENDAÇÃO R29

Dietas de baixo ou de muito baixo valor energético com substituição total ou parcial de refeições devem ser consideradas, sob supervisão profissional, quando houver necessidade de perda de peso mais rápida ou de maior magnitude, incluindo a busca da remissão do diabetes tipo 2, com planejamento explícito da reintrodução alimentar e da manutenção.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados na atenção primária; metanálises; revisão guarda-chuva em diabetes tipo 2[254,343–345].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* remissão do diabetes em quase metade dos participantes em um ano, com redução para 36% em dois anos e cerca de 13% em cinco anos; perda de peso cerca de três vezes maior que o cuidado usual.
- *Segurança e experiência acumulada:* exige ajuste de antidiabéticos e anti-hipertensivos e monitoramento de efeitos adversos.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* fórmulas nutricionais conforme a regulamentação sanitária vigente.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a remissão do diabetes e para a perda de peso em curto prazo; moderada para a manutenção de longo prazo.
- *O que ainda não se sabe:* estratégias ideais de manutenção após a fase de substituição total.

RECOMENDAÇÃO R30

O jejum intermitente e a alimentação com restrição de horário podem ser considerados como alternativas à restrição energética diária para pessoas que os preferem, sem superioridade demonstrada em relação a ela, com cautela em pessoas em uso de insulina ou sulfonilureias e em pessoas com história de transtornos alimentares. Não são indicados na gestação e na lactação.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados comparativos[348–350].
- *Convergência:* concordante quanto à ausência de superioridade.
- *Magnitude:* perda de peso semelhante à da restrição energética diária.
- *Segurança e experiência acumulada:* maior taxa de abandono observada com o jejum em dias alternados.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* efeitos de longo prazo sobre a composição corporal e a manutenção do peso.

RECOMENDAÇÃO R31

É recomendada ingestão proteica adequada durante a redução ponderal, individualizada conforme a idade, a composição corporal, a intensidade da restrição energética, a atividade física, a função renal e a condição clínica. Em pessoas idosas, valores em torno de 1,0 a 1,2 g/kg por dia, podendo alcançar 1,2 a 1,5 g/kg por dia em situações selecionadas, são sustentados por recomendações internacionais. Em pessoas com obesidade, o peso utilizado para o cálculo deve ser explicitado e ajustado ao contexto clínico, evitando a aplicação automática do peso corporal total em graus elevados de obesidade. A ingestão deve ser distribuída ao longo do dia e associada ao treinamento resistido sempre que possível.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de ensaios randomizados; ensaios randomizados; recomendações internacionais; plausibilidade fisiológica[63,64,351,352,354].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* menor perda de massa livre de gordura e maior redução de massa gorda com maior ingestão proteica durante a restrição energética.
- *Segurança e experiência acumulada:* individualização necessária na doença renal crônica.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial, com atenção ao custo das fontes proteicas.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para pessoas idosas; moderada para as demais populações, inclusive quanto ao referencial de peso mais adequado para o cálculo.
- *O que ainda não se sabe:* ingestão proteica ideal durante a farmacoterapia de alta eficácia e referencial de peso mais adequado para o cálculo em pessoas com obesidade grave.

RECOMENDAÇÃO R32

É recomendado acompanhamento nutricional específico durante a farmacoterapia de alta eficácia, com atenção à adequação proteica e de micronutrientes, à densidade nutricional das refeições, à hidratação e ao manejo dos sintomas gastrointestinais, e com preparação para o retorno do apetite

na redução de dose ou na interrupção.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* estudos observacionais; revisão sistemática de mapeamento; recomendações internacionais conjuntas; plausibilidade fisiológica[59,60,361,362].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* deficiências nutricionais e redução de massa muscular foram descritas em estudos observacionais e em análises de composição corporal durante essas terapias.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. O risco nutricional é plausível e documentado, mas faltam ensaios que avaliem estratégias nutricionais específicas nesse contexto.
- *O que ainda não se sabe:* impacto de protocolos nutricionais estruturados sobre a composição corporal e a manutenção em usuários de terapias de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R33

É recomendada terapia nutricional continuada na fase de manutenção, com padrões alimentares sustentáveis, de baixa densidade energética e adequação proteica, regularidade alimentar, automonitoramento e contato periódico com a equipe.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado multicêntrico de manutenção com diferentes composições dietéticas; coortes de longo prazo de pessoas que mantiveram a perda de peso; plausibilidade fisiológica das adaptações à perda de peso[34,367–369].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* comportamentos alimentares consistentes associaram-se à manutenção da perda por até dez anos.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. A evidência é consistente, mas parte dela provém de coortes autosselecionadas.
- *O que ainda não se sabe:* estratégias nutricionais de manutenção mais eficazes após a interrupção da farmacoterapia de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R34

Não é recomendado o uso de suplementos, fitoterápicos, chás, fórmulas ou outros produtos comercializados com promessa de emagrecimento sem evidência de eficácia e segurança.

- *Força da orientação:* Não recomendado.
- *Bases de sustentação:* revisão sistemática; dados de farmacovigilância[370].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* ausência de benefício clinicamente relevante para a maioria dos produtos.

- *Segurança e experiência acumulada:* riscos de adulteração, contaminação e eventos adversos.
- *Acesso e custo:* custo sem benefício.
- *Condição regulatória:* frequentemente comercializados fora das regras aplicáveis a medicamentos.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* segurança de longo prazo de diversos produtos amplamente comercializados.

CAPÍTULO 7

ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO

7.1 Atividade física e exercício no alicerce do tratamento

A atividade física e o exercício constituem o segundo componente do alicerce permanente do tratamento da obesidade, ao lado da terapia nutricional, das estratégias comportamentais, do sono e da saúde mental[375,376]. Assim como a nutrição, não são etapas preliminares a serem cumpridas antes do acesso às demais modalidades terapêuticas. São componentes permanentes do cuidado, presentes em todos os perfis clínicos e em todas as fases do tratamento, inclusive durante a farmacoterapia, após a cirurgia e na manutenção.

O papel do exercício no tratamento da obesidade foi historicamente subestimado quando avaliado apenas por sua contribuição para a perda de peso, que é modesta quando o exercício é utilizado isoladamente[374,377]. Essa avaliação é incompleta. O exercício atua sobre determinantes de saúde que a redução ponderal, por si só, não modifica:

- a aptidão cardiorrespiratória;
- a força, a potência e a massa muscular;
- a saúde óssea;
- a gordura visceral e ectópica;
- a sensibilidade à insulina;
- a função física;
- a saúde mental;
- a capacidade de manter o peso perdido.

A aptidão cardiorrespiratória e a força muscular estão entre os marcadores prognósticos mais consistentes de mortalidade, incapacidade e saúde funcional ao longo do envelhecimento[378–380]. Em coerência com o princípio desta diretriz, que acompanha a pessoa da evidência científica à prática clínica e do tratamento à manutenção da saúde, o exercício é tratado aqui como intervenção terapêutica com efeitos próprios, e não como acessório da perda de peso.

O exercício não deve ser prescrito apenas para produzir perda de peso. O treinamento aeróbico preserva e melhora a aptidão cardiorrespiratória. O treinamento resistido preserva e melhora a força, o músculo, o osso e a função. Ambos contribuem para a manutenção da saúde ao longo do tratamento e do envelhecimento. Esta diretriz considera, portanto, três desfechos paralelos do tratamento: a adiposidade, a aptidão cardiorrespiratória e a integridade musculoesquelética.

7.2 Conceitos fundamentais

A precisão conceitual é necessária para a prescrição adequada:

- **Atividade física:** qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que resulte em gasto energético acima do repouso, incluindo as atividades do trabalho, do deslocamento, das tarefas domésticas e do lazer[381,382]. Constitui comportamento.
- **Exercício:** a atividade física planejada, estruturada e repetitiva, com o objetivo de melhorar ou manter um ou mais componentes da aptidão física[383].

- **Comportamento sedentário:** qualquer comportamento em vigília caracterizado por baixo gasto energético, em posição sentada, reclinada ou deitada[381]. É distinto da inatividade física: uma pessoa pode cumprir as recomendações de atividade física e permanecer sentada por longos períodos.
- **Aptidão física:** conjunto de atributos que inclui a aptidão cardiorrespiratória, a força, a potência e a resistência muscular, a flexibilidade, o equilíbrio e a composição corporal[383].

As principais modalidades de exercício são:

- o exercício aeróbico contínuo de intensidade moderada;
- o treinamento intervalado de alta intensidade;
- o treinamento resistido, incluindo a musculação, também denominado treinamento de força;
- o treinamento combinado;
- os exercícios de equilíbrio e flexibilidade.

Neste capítulo, utiliza-se predominantemente a expressão treinamento resistido ou treinamento de força.

7.3 Aptidão cardiorrespiratória: marcador prognóstico de morbimortalidade e envelhecimento saudável

A aptidão cardiorrespiratória, expressa pelo consumo máximo de oxigênio ou por seu equivalente em equivalentes metabólicos, é um dos mais fortes preditores de mortalidade e morbidade identificados na epidemiologia contemporânea:

- **Revisão de metanálises:** em revisão que reuniu mais de 20,9 milhões de observações de 199 coortes, a aptidão cardiorrespiratória mostrou-se preditor forte e consistente de mortalidade total e cardiovascular e de incidência de diversas doenças crônicas[378].
- **Gradiente por MET:** em metanálise clássica, cada incremento de um equivalente metabólico na aptidão associou-se à redução de cerca de 13% na mortalidade total e de 15% nos eventos cardiovasculares[384].
- **Espectro completo da aptidão:** em coorte de mais de 120 mil pessoas submetidas a teste ergométrico, não se observou aumento de mortalidade nos níveis mais elevados de aptidão, e a associação permaneceu favorável ao longo de todo o espectro observado[385]. Nessa coorte, a baixa aptidão associou-se a risco de mortalidade comparável ou superior ao de fatores de risco tradicionais, como o tabagismo e o diabetes[385].
- **Consistência entre grupos:** a relação inversa entre aptidão e mortalidade foi consistente entre faixas etárias, sexos e grupos étnicos em coorte de grande porte[386].

Essa evidência é predominantemente observacional. Ainda assim, é extensa, consistente e biologicamente plausível.

A relação entre aptidão cardiorrespiratória e adiposidade tem implicação direta para o tratamento da obesidade. Metanálises que avaliaram conjuntamente a aptidão e o IMC demonstraram que pessoas com sobrepeso ou obesidade e boa aptidão cardiorrespiratória apresentam risco de mortalidade substancialmente menor que pessoas com baixa aptidão, inclusive em comparação com pessoas de peso normal e baixa aptidão[291,387]. A aptidão atenua de forma relevante o risco associado ao excesso de peso.

Esse dado não significa que a obesidade seja inócua em pessoas com boa aptidão. A aptidão modifica o risco, mas não elimina necessariamente as consequências mecânicas, metabólicas, hepáticas, reprodutivas ou funcionais do excesso de adiposidade. A melhora da aptidão constitui, portanto, objetivo terapêutico próprio, complementar à redução da adiposidade, e não seu substituto.

O consenso da American Heart Association recomenda que a aptidão cardiorrespiratória seja avaliada rotineiramente na prática clínica, como sinal vital[211]. No contexto do envelhecimento da população

discutido no capítulo 1, a preservação da aptidão é componente central da manutenção da saúde funcional e da autonomia.

7.4 Força, potência e massa muscular: o músculo como determinante de saúde ao longo da vida

A força muscular é preditor independente de mortalidade e de incapacidade:

- **Estudo PURE:** em estudo multinacional que incluiu o Brasil, cada redução de 5 kg na força de preensão palmar associou-se a aumento de cerca de 16% na mortalidade total[380]. A força de preensão foi preditor de mortalidade cardiovascular mais forte que a pressão arterial sistólica[380].
- **UK Biobank:** em coorte de mais de 500 mil pessoas, a força de preensão associou-se inversamente à mortalidade total, à doença cardiovascular e ao câncer[379].
- **Metanálise em populações saudáveis:** maior força muscular associou-se a menor mortalidade total[388].

A prática de treinamento resistido associa-se, de forma independente, a menor mortalidade:

- **Metanálise de coortes prospectivas:** atividades de fortalecimento muscular associaram-se a menor risco de mortalidade total, doença cardiovascular, câncer e diabetes[389]. O maior benefício foi observado com volumes de aproximadamente 30 a 60 minutos por semana, e a combinação com atividade aeróbica produziu as maiores reduções de risco[389].
- **Metanálise específica sobre treinamento resistido:** a associação com menor mortalidade foi reforçada, novamente com maior benefício quando o treinamento resistido foi combinado ao exercício aeróbico[390].

Esses dados são observacionais e estão sujeitos a confundimento, mas são consistentes, plausíveis e convergentes com a evidência experimental de que o treinamento resistido melhora a sensibilidade à insulina, a composição corporal, a função física e a saúde óssea.

A qualidade muscular deve ser compreendida como uma sequência funcional: massa, força, potência e função. A potência muscular, definida como a capacidade de produzir força com velocidade, declina com o envelhecimento mais precocemente e mais intensamente do que a força[391]. Ela relaciona-se diretamente com atividades como levantar de uma cadeira, subir degraus e reagir a desequilíbrios. Sua preservação é, portanto, determinante da autonomia e da prevenção de quedas, sobretudo em pessoas idosas.

A obesidade associa-se frequentemente a alterações da qualidade muscular, incluindo a infiltração de gordura no músculo, denominada miosteatose, a resistência anabólica e a redução da força relativa ao peso corporal[136,355,392]. A perda ponderal, especialmente quando intensa ou rápida, pode reduzir a massa muscular. O treinamento resistido constitui uma das intervenções mais eficazes e mais bem estabelecidas para preservar a força e a massa muscular, especialmente quando associado à adequação proteica, e é, nesta diretriz, componente central do tratamento[60,393].

Preservar o músculo não significa apenas preservar a massa magra. Métodos de composição corporal podem mostrar massa relativamente preservada enquanto a força e a qualidade muscular declinam. O acompanhamento deve distinguir massa muscular, força e desempenho físico, que são componentes relacionados, mas não intercambiáveis.

7.5 Efeitos do exercício sobre o peso, a composição corporal e a gordura visceral

Quando utilizado isoladamente, o exercício produz redução ponderal modesta, em geral de poucos quilogramas, inferior à obtida com a intervenção nutricional[374,377]. Associado à intervenção nutricional, amplia a perda de peso e melhora sua qualidade. Revisão de revisões sistemáticas conduzida pelo grupo

de trabalho de atividade física da Associação Europeia para o Estudo da Obesidade sintetizou os efeitos do exercício[375,376]:

- redução do peso, da massa gorda e da gordura visceral;
- preservação da massa magra durante a restrição energética, sobretudo com o treinamento resistido;
- contribuição para a manutenção do peso perdido.

O efeito do exercício sobre a gordura visceral e ectópica é parcialmente independente da perda de peso:

- em ensaio randomizado, o exercício reduziu a gordura visceral mesmo quando o peso corporal permaneceu estável[290];
- em metanálise, o exercício reduziu o conteúdo de gordura hepática mesmo com mínima alteração ponderal[394].

Esses achados reforçam que a balança é instrumento insuficiente para avaliar os benefícios do exercício. A ausência de redução ponderal expressiva não deve ser utilizada para classificar o exercício como ineficaz.

As diferentes modalidades têm efeitos complementares:

- **Ensaio STRRIDE AT/RT:** o treinamento aeróbico produziu maior redução de massa gorda e de peso[395]; o treinamento resistido produziu aumento de massa magra; a combinação produziu os melhores resultados conjuntos de composição corporal.
- **Metanálise de treinamento resistido em pessoas com sobrepeso e obesidade:** o treinamento resistido reduziu a massa gorda e o percentual de gordura e aumentou a massa magra e a força[396].
- **Treinamento intervalado de alta intensidade:** em metanálise, produziu redução de gordura corporal semelhante à do treinamento contínuo de intensidade moderada, com menor tempo de dedicação[397].

7.6 Treinamento resistido: evidência e prescrição

O treinamento resistido deve ser prescrito para todas as pessoas com obesidade, salvo contraindicação. Ele é particularmente importante em três situações:

- durante a restrição energética;
- durante a farmacoterapia de alta eficácia e após a cirurgia metabólica e bariátrica;
- em pessoas idosas.

Em metanálise de ensaios randomizados em pessoas idosas com obesidade submetidas à restrição calórica, o treinamento resistido preveniu de forma significativa a perda de massa magra induzida pela restrição[393].

As recomendações do American College of Sports Medicine e da National Strength and Conditioning Association para o treinamento resistido baseiam-se em evidência consistente e incluem[383,391]:

- **Frequência:** pelo menos duas a três sessões semanais, em dias não consecutivos para os mesmos grupos musculares.
- **Exercícios:** que envolvam os principais grupos musculares, com predomínio de exercícios multiarticulares.
- **Volume:** de uma a quatro séries por exercício, com cargas que permitam aproximadamente 8 a 15 repetições, ajustadas ao nível de treinamento.
- **Progressão:** gradual da carga e do volume.
- **Supervisão:** técnica adequada, preferencialmente com supervisão profissional no início.

Essas faixas representam referências práticas, e não limites obrigatórios. Força máxima, hipertrofia, potência e resistência muscular podem requerer prescrições diferentes, conforme o objetivo, o treinamento prévio, a idade e a condição funcional.

Em pessoas idosas, o treinamento resistido progressivo é seguro e eficaz para aumentar a força, a massa muscular e a função física, e deve incluir componentes de potência, com execução da fase concêntrica em maior velocidade quando apropriado, e de equilíbrio[391].

O treinamento resistido não exige, necessariamente, equipamentos sofisticados. Exercícios com o peso do próprio corpo, faixas elásticas e cargas simples são alternativas eficazes e de baixo custo, compatíveis com o cuidado essencial descrito no capítulo 3.

7.7 Exercício aeróbico e treinamento intervalado: evidência e prescrição

A Organização Mundial da Saúde e o Guia de Atividade Física para a População Brasileira recomendam, para adultos, pelo menos 150 a 300 minutos semanais de atividade física aeróbica de intensidade moderada, ou 75 a 150 minutos de intensidade vigorosa, ou combinação equivalente, além de atividades de fortalecimento muscular em pelo menos dois dias por semana[381,398]. Volumes superiores produzem benefícios adicionais.

A relação entre o volume de atividade física e seus benefícios é contínua, e não definida por limiares fixos. A faixa de 150 a 300 minutos semanais constitui referência para benefícios gerais de saúde. Volumes maiores podem favorecer maior redução da adiposidade e a manutenção do peso perdido em algumas pessoas, e devem ser individualizados conforme a tolerância, a condição clínica e as demais intervenções em curso[381,399].

O treinamento intervalado de alta intensidade constitui alternativa eficiente para pessoas com tempo limitado, desde que adaptado à condição clínica e à aptidão inicial[397]. A escolha da modalidade deve considerar a preferência, a segurança, as limitações articulares e a possibilidade de manutenção.

Quadro 7.1. Prescrição de referência de atividade física e exercício para adultos com obesidade[381,383,399]

Componente	Parâmetro	Referência
Exercício aeróbico	Frequência	Três a cinco dias por semana.
Exercício aeróbico	Intensidade	Moderada (capaz de conversar, mas não de cantar) ou vigorosa, conforme a aptidão.
Exercício aeróbico	Volume	150 a 300 minutos semanais como referência, com progressão; volumes maiores podem ser úteis para a manutenção do peso perdido em algumas pessoas.
Exercício aeróbico	Modalidades	Caminhada, ciclismo, natação, hidroginástica, dança e outras de preferência da pessoa.
Treinamento resistido	Frequência	Pelo menos duas a três sessões semanais.
Treinamento resistido	Estrutura	Principais grupos musculares, com predomínio de exercícios multiarticulares; como referência, uma a quatro séries de aproximadamente 8 a 15 repetições, ajustadas ao objetivo.
Treinamento resistido	Progressão	Gradual da carga, com componentes de potência em pessoas idosas.
Treinamento intervalado	---	Alternativa ou complemento ao aeróbico contínuo, conforme a aptidão e a condição clínica.
Equilíbrio e flexibilidade	---	Especialmente em pessoas idosas, pelo menos três dias por semana, conforme as recomendações internacionais.
Comportamento sedentário	---	Interrupção frequente do tempo sentado e aumento da atividade física do cotidiano.

Essas referências devem ser adaptadas à pessoa, e não aplicadas como prescrição universal.

7.8 Comportamento sedentário e atividade física do cotidiano

O tempo sedentário prolongado associa-se a maior risco de mortalidade e de doença cardiometabólica, particularmente entre pessoas com baixo nível de atividade física[400]. Níveis mais elevados de atividade física atenuam parte substancial dessa associação:

- em metanálise harmonizada de estudos com medida objetiva por acelerômetro, observou-se relação dose-resposta não linear, com reduções acentuadas de mortalidade já nos primeiros incrementos de atividade física[401];
- em metanálise de mais de um milhão de pessoas, volumes elevados de atividade física moderada, da ordem de 60 a 75 minutos por dia, atenuaram ou eliminaram o excesso de risco associado ao tempo sentado prolongado[400].

A atividade física do cotidiano tem relevância própria:

- **Passos diários:** em metanálise de coortes internacionais, o maior número de passos diários associou-se progressivamente a menor mortalidade[402]. A redução de risco tendeu a estabilizar-se entre aproximadamente 6.000 e 8.000 passos diários em pessoas com 60 anos ou mais e entre 8.000 e 10.000 passos em pessoas mais jovens. Esses valores representam pontos de inflexão epidemiológicos aproximados, e não metas prescritivas rígidas. O ganho mais importante ocorre frequentemente quando uma pessoa muito inativa passa a caminhar mais, mesmo sem atingir esses valores.
- **Pequenas mudanças:** em análise recente de dados individuais de coortes prospectivas, pequenos acréscimos de atividade física e pequenas reduções do tempo sedentário associaram-se a parcela relevante de óbitos potencialmente evitáveis[403].
- **Atividade vigorosa intermitente:** em coorte com medida por dispositivos vestíveis, poucos minutos diários de atividade vigorosa intermitente incorporada às tarefas cotidianas, como subir escadas ou caminhar rapidamente, associaram-se a menor mortalidade em pessoas que não praticavam exercício estruturado[404].

- **Concentração em poucos dias:** a concentração do volume recomendado em um ou dois dias da semana associou-se a benefício de mortalidade semelhante ao da distribuição regular[405].

Esses achados ampliam as possibilidades de prescrição. Para pessoas com limitações de tempo, de acesso ou de condição física, a interrupção do tempo sentado, o aumento dos passos diários e a incorporação de atividade física às tarefas cotidianas constituem estratégias legítimas, acessíveis e com benefício documentado.

7.9 Exercício na manutenção do peso perdido

A atividade física é um dos determinantes mais consistentes da manutenção do peso perdido:

- **Ensaio de 24 meses:** mulheres que mantiveram perdas de pelo menos 10% praticavam, em média, cerca de 275 minutos semanais de atividade física[406].
- **Registros de longo prazo:** pessoas que mantêm perdas expressivas por longos períodos relatam níveis elevados de atividade física, conforme discutido no capítulo 6[368].
- **Ensaio S-LiTE, com liraglutida:** após perda de peso induzida por dieta de baixo valor energético, os participantes foram randomizados para exercício, liraglutida, a combinação de ambos ou placebo[407]. A combinação de exercício e liraglutida produziu a maior manutenção da perda de peso e a maior redução de gordura corporal.
- **Seguimento do S-LiTE:** na análise realizada um ano após o término do tratamento, os participantes que haviam realizado exercício, isolado ou combinado, apresentaram melhor preservação dos benefícios do que os que haviam utilizado apenas o medicamento, que recuperaram maior parte do peso[408].

Esses dados foram obtidos com a liraglutida e não podem ser automaticamente generalizados para as terapias baseadas em incretinas de maior eficácia, como a semaglutida e a tirzepatida. A extrapolação é biologicamente plausível, mas ainda não foi definitivamente testada. Ainda assim, sustentam o exercício como componente estrutural da fase de manutenção, especialmente quando a farmacoterapia é reduzida ou interrompida. O exercício contribui para contrapor as adaptações fisiológicas à perda de peso, preservar a massa magra e manter a aptidão[409].

7.10 Exercício durante a farmacoterapia de alta eficácia e após a cirurgia

As terapias baseadas em incretinas e a cirurgia metabólica e bariátrica produzem perdas ponderais expressivas, das quais parte corresponde à massa livre de gordura. Recomendações internacionais sobre a minimização da perda muscular durante o uso de incretinas recomendam associar o treinamento resistido à adequação proteica, discutida no capítulo 6, e ao monitoramento da composição corporal e da função quando pertinentes[59,60].

O exercício nesses contextos tem quatro objetivos:

- preservar a massa muscular, a força e a potência;
- proteger a saúde óssea;
- melhorar a aptidão cardiorrespiratória;
- preparar a pessoa para a fase de manutenção.

A prescrição deve considerar a redução da ingestão energética e os sintomas gastrointestinais durante a farmacoterapia, com progressão adaptada à tolerância, e as restrições do período pós-operatório imediato após a cirurgia, com retorno gradual orientado pela equipe.

7.11 Exercício, saúde óssea e envelhecimento

A perda de peso pode reduzir a densidade mineral óssea, especialmente em pessoas idosas e em mulheres após a menopausa[288,292]. O exercício é a principal intervenção não farmacológica para proteger o osso durante a perda de peso:

- em ensaio randomizado em pessoas idosas com obesidade, a combinação de dieta e exercício melhorou a função física mais do que cada intervenção isolada e atenuou a perda de massa muscular e óssea[292];
- em ensaio posterior, a combinação de treinamento aeróbico e resistido produziu a maior melhora funcional[288];
- em mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea, o treinamento resistido de alta intensidade associado a exercícios de impacto, realizado sob supervisão especializada, aumentou a densidade mineral óssea com segurança[410].

Esse último resultado foi obtido em população específica e sob supervisão. Não constitui base para a prescrição indiscriminada de exercícios de impacto em pessoas idosas com obesidade, especialmente na presença de osteoartrite, fragilidade, risco de queda ou risco elevado de fratura.

No envelhecimento, a preservação da massa muscular, da força, da potência, do equilíbrio e da aptidão cardiorrespiratória constitui condição para a autonomia e para a prevenção de quedas, fraturas e incapacidade[293,391]. Em uma população que envelhece, o exercício é, portanto, componente central da preservação da saúde funcional que esta diretriz assume como objetivo de longo prazo.

7.12 Exercício nas complicações e condições associadas

O exercício produz benefícios específicos em diversas condições relacionadas à obesidade:

- **Diabetes tipo 2:** em ensaio randomizado, a combinação de treinamento aeróbico e resistido produziu maior redução da hemoglobina glicada do que cada modalidade isolada[411]. O consenso internacional recomenda o exercício combinado e a interrupção do tempo sedentário[412].
- **Doença hepática esteatótica:** o exercício reduz a gordura hepática mesmo com pequena variação ponderal[394].
- **Doença cardiovascular:** o exercício produz benefícios que vão além da atenuação dos fatores de risco tradicionais, incluindo efeitos sobre a função endotelial, o tônus autonômico e a reserva funcional[413]. Em pessoas com doença estabelecida, a reabilitação cardiovascular constitui modelo estruturado de prescrição.
- **Osteoartrite de joelho:** a associação de dieta e exercício melhorou a dor e a função em ensaios randomizados[279,414].
- **Depressão:** em metanálise ajustada para viés de publicação, o exercício apresentou efeito antidepressivo relevante[415].
- **Outras doenças crônicas:** o exercício é reconhecido como intervenção terapêutica com evidência em dezenas de doenças crônicas[416].

7.13 Avaliação pré-participação, segurança e populações com limitações

Segundo o algoritmo de triagem pré-participação do American College of Sports Medicine, a necessidade de avaliação médica depende do nível habitual de atividade física, da presença de doença cardiovascular, metabólica ou renal conhecida e de sintomas, e da intensidade pretendida[417]. Pessoas sem essas doenças e sem sintomas geralmente não necessitam de avaliação médica formal prévia para iniciar atividade física de intensidade leve a moderada. A avaliação médica está indicada nas seguintes situações:

- presença de sintomas sugestivos de doença cardiovascular, metabólica ou renal, em qualquer pessoa, antes de iniciar ou de continuar o exercício;
- pessoas sedentárias com doença cardiovascular, metabólica (incluindo o diabetes) ou renal conhecida, mesmo assintomáticas, antes de iniciar qualquer programa de exercício, inclusive de intensidade leve ou moderada;
- pessoas fisicamente ativas com essas doenças, assintomáticas, que pretendem progredir para exercício de intensidade vigorosa;
- doença estabelecida que exija orientação específica[417].

Como a prevalência de diabetes e de doença cardiovascular é elevada entre as pessoas com obesidade, essa triagem deve ser aplicada sistematicamente.

A prescrição deve ser adaptada às limitações frequentes em pessoas com obesidade:

- **Obesidade grave:** iniciar com volumes baixos e progressão gradual, privilegiando atividades de baixo impacto, como caminhada, ciclismo estacionário e exercícios aquáticos.
- **Osteoartrite e dor articular:** priorizar exercícios de baixo impacto e fortalecimento da musculatura periarticular.
- **Pessoas idosas e com baixa reserva funcional:** priorizar o treinamento resistido, a potência, o equilíbrio e a prevenção de quedas.
- **Doenças cardiovasculares, pulmonares ou renais:** supervisão quando indicada pela gravidade da condição, pelos sintomas, pelo risco clínico ou pela intensidade do exercício planejado.
- **Diabetes em uso de insulina ou de sulfonilureias:** atenção ao risco de hipoglicemia.

A participação de profissional de educação física qualificado na equipe multiprofissional favorece a segurança, a progressão adequada e a adesão.

7.14 Contexto brasileiro e acesso

A prevalência de atividade física insuficiente é elevada em todo o mundo, inclusive no Brasil[418,419]. O Guia de Atividade Física para a População Brasileira, alinhado às recomendações da Organização Mundial da Saúde, oferece referência nacional para a prescrição e valoriza diferentes domínios[398]: lazer, deslocamento, trabalho e tarefas domésticas.

O Programa Academia da Saúde, no Sistema Único de Saúde, constitui recurso de acesso gratuito à atividade física orientada em diversos municípios[420]. O treinamento resistido pode ser realizado com o peso do próprio corpo, com faixas elásticas e com materiais de baixo custo. A caminhada, a dança e a atividade física do cotidiano não exigem custos.

A prescrição deve considerar a segurança do ambiente, o tempo disponível, o acesso a espaços públicos e a cultura local, em coerência com o princípio de equidade e acesso descrito no capítulo 2. A ausência de acesso a academias não deve significar ausência de prescrição de exercício.

7.15 Recomendações do capítulo 7

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R35**
>
> É recomendada a prescrição individualizada de atividade física e exercício para todas as pessoas com obesidade, como componente permanente do tratamento, independentemente das demais modalidades terapêuticas utilizadas e da magnitude da perda de peso esperada,

preferencialmente com participação de profissional de educação física integrado à equipe multiprofissional.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* revisões sistemáticas e metanálises de ensaios randomizados; grandes coortes prospectivas; diretrizes internacionais e nacionais; plausibilidade fisiológica[375,376,378,381].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* benefícios sobre aptidão, composição corporal, gordura visceral, sensibilidade à insulina, função física, saúde mental e manutenção do peso, parcialmente independentes da perda de peso.
- *Segurança e experiência acumulada:* segura na grande maioria das pessoas, com adaptação às limitações.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta. Evidências experimentais, observacionais e fisiológicas convergem de forma consistente.
- *O que ainda não se sabe:* modelos de prescrição e acompanhamento mais custo-efetivos para o Sistema Único de Saúde.

RECOMENDAÇÃO R36

É recomendada a prática de atividade física aeróbica com referência de 150 a 300 minutos semanais de intensidade moderada, ou volume equivalente de intensidade vigorosa, com progressão gradual. Volumes maiores podem ser considerados, de forma individualizada, para favorecer a redução da adiposidade e a manutenção do peso perdido.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretrizes da Organização Mundial da Saúde e do Ministério da Saúde; posicionamento internacional específico para obesidade; ensaios randomizados de manutenção; coortes prospectivas[381,398,399,406].
- *Convergência:* concordante quanto aos benefícios gerais; parcialmente concordante quanto aos volumes específicos para manutenção.
- *Magnitude:* relação contínua de dose-resposta entre volume e benefício; mulheres que mantiveram perdas de pelo menos 10% praticavam cerca de 275 minutos semanais.
- *Segurança e experiência acumulada:* progressão gradual reduz o risco de lesões.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para os benefícios gerais de saúde; moderada para os volumes específicos de manutenção.
- *O que ainda não se sabe:* volume ideal de atividade física para a manutenção durante e após a farmacoterapia de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R37

É recomendado o treinamento resistido em pelo menos dois a três dias por semana para todas as pessoas com obesidade, salvo contraindicação, envolvendo os principais grupos musculares, com progressão gradual da carga e componentes de potência em pessoas idosas, em especial durante a perda de peso.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de ensaios randomizados sobre composição corporal e prevenção da perda de massa magra; metanálises de coortes prospectivas com desfechos de mortalidade e doenças crônicas; estudos prospectivos multinacionais sobre força e mortalidade, incluindo o Brasil; posicionamentos internacionais[380,389–391,393,396].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* preservação da massa magra durante a restrição calórica; associação com menor mortalidade total, cardiovascular e por câncer, maior quando combinado ao exercício aeróbico.
- *Segurança e experiência acumulada:* seguro quando adequadamente prescrito e supervisionado, inclusive em pessoas idosas.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial, com possibilidade de execução com o peso corporal e materiais de baixo custo.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta. Há convergência entre a evidência experimental sobre composição corporal e função e a evidência observacional sobre mortalidade.
- *O que ainda não se sabe:* volume e intensidade ideais de treinamento resistido para preservar a massa magra durante perdas ponderais de grande magnitude.

RECOMENDAÇÃO R38

É recomendada a associação de treinamento resistido e de exercício aeróbico durante a farmacoterapia de alta eficácia e após a cirurgia metabólica e bariátrica, integrada à adequação proteica, para preservar a massa muscular, a força, a potência, a saúde óssea e a aptidão e para preparar a fase de manutenção.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado de manutenção com exercício e liraglutida e análise de seguimento após o término do tratamento; recomendações internacionais; plausibilidade fisiológica[59,60,407,408].
- *Convergência:* concordante quanto aos benefícios gerais do exercício; parcialmente concordante quanto à extrapolação para as terapias mais recentes.
- *Magnitude:* com liraglutida, a combinação de exercício e medicamento produziu a maior manutenção da perda de peso e da redução de gordura corporal, e os benefícios do exercício persistiram após o término do tratamento.
- *Segurança e experiência acumulada:* progressão adaptada à tolerância e às restrições pós-operatórias.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para os benefícios gerais do exercício e para a preservação funcional; moderada quanto ao efeito específico sobre a composição corporal durante as terapias farmacológicas de maior eficácia.
- *O que ainda não se sabe:* efeito de protocolos estruturados de treinamento resistido sobre a composição corporal em usuários de semaglutida e tirzepatida.

RECOMENDAÇÃO R39

É recomendado reduzir e interromper frequentemente o tempo sedentário e aumentar a atividade física do cotidiano, incluindo o número de passos diários e curtos períodos de atividade vigorosa incorporados às tarefas habituais, especialmente em pessoas com limitação de tempo, de acesso

ou de condição física.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de coortes com medida objetiva da atividade física; análise de dados individuais de coortes prospectivas; coortes com dispositivos vestíveis[400–404].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* reduções acentuadas de mortalidade nos primeiros incrementos de atividade, com pontos de inflexão aproximados entre 6.000 e 10.000 passos diários, conforme a idade, sem limiar mínimo para o benefício.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos relevantes.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial, sem custo.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. A evidência é consistente, mas predominantemente observacional.
- *O que ainda não se sabe:* efeito de intervenções específicas de redução do tempo sedentário sobre desfechos clínicos em pessoas com obesidade.

RECOMENDAÇÃO R40

A aptidão cardiorrespiratória e a força muscular devem ser avaliadas como marcadores prognósticos e de resposta ao tratamento, e sua preservação ou melhora deve constituir objetivo terapêutico. A avaliação deve utilizar métodos compatíveis com os recursos disponíveis, como testes de caminhada, testes de esforço, força de preensão palmar e teste de sentar e levantar.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* revisão de metanálises com mais de 20 milhões de observações; grandes coortes prospectivas; estudo multinacional sobre força de preensão; posicionamento científico internacional[211,378,380,384,385].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* cada equivalente metabólico adicional associa-se à redução de cerca de 13% na mortalidade; cada 5 kg a menos na força de preensão associa-se a aumento de cerca de 16% na mortalidade.
- *Segurança e experiência acumulada:* testes submáximos são seguros; testes máximos exigem avaliação prévia conforme o risco.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial para testes de campo e de preensão; cuidado ampliado para testes de esforço.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta quanto ao valor prognóstico; moderada quanto ao impacto da avaliação rotineira sobre as decisões clínicas.
- *O que ainda não se sabe:* valores de referência de aptidão e força para a população brasileira com obesidade.

RECOMENDAÇÃO R41

É recomendada a adaptação da prescrição de exercício às limitações clínicas, com atividades de baixo impacto na obesidade grave e na dor articular, ênfase em força, potência e equilíbrio em pessoas idosas, supervisão quando indicada pela gravidade da condição, pelos sintomas, pelo risco clínico ou pela intensidade planejada, e avaliação pré-participação conforme os sintomas, as

doenças presentes e a intensidade pretendida.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* recomendações internacionais de avaliação pré-participação; ensaios randomizados em populações específicas; experiência clínica documentada[279,391,417].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não aplicável a recomendação de segurança e adaptação.
- *Segurança e experiência acumulada:* a adaptação reduz o risco de lesões e de eventos adversos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial a ampliado.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* protocolos de progressão ideais para pessoas com obesidade grave e múltiplas limitações.

RECOMENDAÇÃO R42

Exercícios resistidos e, quando clinicamente apropriados, exercícios com impacto devem ser considerados para a proteção da saúde óssea durante a perda de peso, em especial em pessoas idosas e em mulheres na pós-menopausa, com supervisão e com cautela na presença de osteoartrite, fragilidade, risco de queda ou risco elevado de fratura.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados em pessoas idosas com obesidade e em mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea; plausibilidade fisiológica[288,292,410].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* atenuação da perda de densidade mineral óssea com a combinação de dieta e exercício; aumento da densidade mineral óssea com treinamento de alta intensidade supervisionado em população específica.
- *Segurança e experiência acumulada:* seguro com supervisão, seleção adequada e progressão gradual.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial a ampliado.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* efeito do exercício sobre o risco de fraturas durante perdas ponderais induzidas por terapias de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R43

É recomendada a manutenção de níveis adequados e, quando necessários e tolerados, mais elevados de atividade física, assim como do treinamento resistido, na fase de manutenção do peso perdido, inclusive durante a redução ou após a interrupção da farmacoterapia.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de manutenção; análise de seguimento após o término do tratamento; coortes de longo prazo; plausibilidade fisiológica[368,406–409].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* melhor preservação dos benefícios um ano após o término do tratamento nos participantes que realizaram exercício, em ensaio com liraglutida.

- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos relevantes.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta quanto ao papel do exercício na manutenção; moderada quanto aos volumes necessários em cada contexto terapêutico.
- *O que ainda não se sabe:* estratégias ideais de exercício para contrapor a recuperação ponderal após a interrupção das terapias baseadas em incretinas mais recentes.

RECOMENDAÇÃO R44

A ausência de redução ponderal expressiva não deve ser utilizada para classificar o exercício como ineficaz. A resposta ao exercício deve ser avaliada pela aptidão cardiorrespiratória, pela força, pela potência, pela função, pela adiposidade visceral, pela composição corporal e pelos desfechos metabólicos.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com redução de gordura visceral e hepática sem perda de peso relevante; revisão de revisões sistemáticas; grandes coortes sobre aptidão e mortalidade; plausibilidade fisiológica[290,291,375,394].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* benefícios metabólicos, funcionais e prognósticos documentados com mínima alteração ponderal.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* conjunto mínimo de indicadores de resposta ao exercício mais útil na prática clínica brasileira.

CAPÍTULO 8

INTERVENÇÃO COMPORTAMENTAL NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

8.1 Fundamentos e papel no alicerce do tratamento

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, progressiva e recorrente. Sua expressão clínica resulta da interação entre mecanismos neurobiológicos, metabólicos, ambientais, sociais e comportamentais. Reconhecer esses determinantes biológicos não reduz a importância do comportamento. Ao contrário, explica por que a modificação e, principalmente, a manutenção de comportamentos relacionados à alimentação, à atividade física, ao sono e ao autocuidado exigem estratégias estruturadas, individualizadas e sustentadas ao longo do tempo[421,422].

A intervenção comportamental não é sinônimo de aconselhamento genérico, de educação isolada ou de orientação para que a pessoa tenha mais "força de vontade". É um conjunto organizado de técnicas destinadas a facilitar a aquisição, a repetição e a manutenção de comportamentos compatíveis com os objetivos terapêuticos[421,423]. Seus objetivos incluem:

- transformar as recomendações nutricionais e de atividade física em comportamentos executáveis;
- identificar barreiras à adesão;
- aumentar as habilidades de autorregulação;
- organizar ambientes e rotinas;
- melhorar o automonitoramento e a capacidade de resolver problemas;
- favorecer a persistência nas diferentes modalidades terapêuticas;
- identificar precocemente sinais de recorrência;
- apoiar a manutenção dos benefícios clínicos conquistados.

A intervenção comportamental é o terceiro componente do alicerce permanente do tratamento, ao lado da terapia nutricional e da atividade física e do exercício, descritas nos capítulos 6 e 7. Acompanha a farmacoterapia, os procedimentos endoscópicos e a cirurgia metabólica e bariátrica, sem estabelecer ordem obrigatória entre essas modalidades nem funcionar como requisito para o acesso a elas.

Programas intensivos e multicomponentes estão entre as bases históricas da evidência de tratamento da obesidade. No Diabetes Prevention Program, uma intervenção estruturada, com currículo inicial de 16 sessões, acompanhamento frequente, automonitoramento, metas e resolução de problemas, contribuiu para a redução de 58% na incidência de diabetes em pessoas de alto risco[262,424]. No estudo Look AHEAD, a intervenção intensiva no estilo de vida manteve diferença de peso significativa em relação ao grupo controle durante oito anos[425]. O desfecho primário cardiovascular, entretanto, não diferiu entre os grupos, e o ensaio foi interrompido por futilidade após seguimento mediano de 9,6 anos; análise secundária sugeriu benefício nas pessoas com maiores perdas de peso[259,270]. Esse resultado indica que intervenções comportamentais de magnitude moderada melhoram o peso, o controle glicêmico e a funcionalidade, mas não demonstraram, isoladamente, redução de eventos cardiovasculares.

A magnitude desses efeitos ponderais é inferior à obtida com as farmacoterapias de maior eficácia e com a cirurgia. Isso não reduz o valor da intervenção comportamental, cujos objetivos não se limitam à magnitude da perda de peso.

8.2 Comportamento, biologia e ambiente

O comportamento alimentar e de atividade física não ocorre de forma independente da fisiologia nem do ambiente. Fome, saciação, saciedade, recompensa alimentar, desejo, estresse, sono, medicamentos, disponibilidade e preço dos alimentos, publicidade, ambiente familiar, jornada de trabalho, renda, acesso a espaços seguros para atividade física e experiências prévias influenciam as decisões cotidianas[326,373].

Além disso, a perda de peso desencadeia adaptações fisiológicas que aumentam a fome e reduzem o gasto energético, favorecendo a recuperação do peso[2,34,35]. Por isso:

- o comportamento não deve ser interpretado como expressão isolada de vontade;
- a baixa adesão não deve ser atribuída automaticamente a desinteresse;
- a recuperação do peso não representa necessariamente falha pessoal;
- a educação isolada sobre o que seria "correto" fazer costuma ser insuficiente.

A função da intervenção comportamental é modificar o que pode ser modificado, reduzir barreiras e criar condições para que comportamentos favoráveis se tornem progressivamente mais executáveis e sustentáveis.

8.3 Da avaliação do comportamento alimentar à intervenção individualizada

O capítulo 4 estabelece a avaliação sistemática do comportamento alimentar e a caracterização dos padrões predominantes: fome aumentada e saciação deficiente, saciedade reduzida, comer emocional, padrão hedônico, compulsão, beliscar, comer noturno, padrão desorganizado e restrição cognitiva rígida (Quadro 4.3). A Escala de Fenótipos de Comportamento Alimentar (EFCA) tem validação para o português brasileiro, com consistência interna adequada, mas sua validação não avaliou a capacidade de predizer a resposta a tratamentos específicos[153,154].

Neste capítulo, a caracterização tem uma finalidade própria: identificar as barreiras e os mecanismos comportamentais que merecem mais atenção na intervenção. Três princípios orientam seu uso:

- os padrões não são mutuamente excludentes, e a mesma pessoa pode apresentar vários deles ao mesmo tempo;
- os padrões não devem ser usados como rótulos permanentes;
- o perfil pode mudar com a perda de peso, com mudanças ambientais, com psicoterapia, com farmacoterapia ou com cirurgia.

8.3.1 Aplicação comportamental dos padrões identificados

Quadro 8.1. Ênfases da intervenção comportamental conforme o padrão de comportamento alimentar predominante

Padrão predominante	Ênfases da intervenção
Fome aumentada ou saciação deficiente (hiperfágico)	Planejamento de porções, redução da densidade energética, adequação de proteínas e fibras, redução da velocidade de ingestão e estratégias para reconhecer a plenitude[165,426]
Saciedade de curta duração	Composição das refeições, planejamento dos intervalos e diferenciação entre fome fisiológica, desejo e exposição ambiental[165]
Comer emocional	Identificação das emoções precipitantes e da relação entre emoção e ingestão; desenvolvimento de estratégias alternativas de regulação emocional[427,428]
Padrão hedônico	Controle de estímulos, redução da exposição, modificação do ambiente alimentar, planejamento antecipado e técnicas de aceitação do desejo alimentar[429,430]
Padrão desorganizado	Estruturação de horários, planejamento de compras, preparo antecipado das refeições e estratégias para trabalho, viagens e fins de semana[153]

Padrão predominante	Ênfases da intervenção
Beliscar (grazing)	Distinguir o beliscar distraído do beliscar com perda de controle, porque as intervenções diferem; estruturação de horários e do ambiente[156,158]
Comer noturno	Redistribuição da ingestão ao longo do dia, estrutura de refeições diurnas, atenção à regularidade do sono e investigação da síndrome do comer noturno[166,431]
Restrição cognitiva rígida	Substituição do controle rígido e dicotômico por controle flexível, com prevenção do ciclo de restrição e desinibição[432]
Compulsão	Distinguir sintomas de perda de controle do diagnóstico de transtorno de compulsão alimentar; havendo suspeita de transtorno alimentar, avaliação diagnóstica específica, tratada no capítulo 9[159,431]

O uso dessas informações para personalizar a intervenção nutricional e comportamental é biologicamente plausível e clinicamente útil. Os estudos disponíveis, entretanto, ainda não demonstram superioridade de algoritmos comportamentais rígidos baseados em fenótipos[152,155].

8.4 Programas intensivos e multicomponentes: evidência e intensidade

A evidência mais consistente não provém de uma técnica isolada, e sim de programas que combinam diferentes componentes[421,433]. Entre os elementos frequentemente presentes estão:

- definição de metas;
- automonitoramento;
- feedback;
- planejamento;
- resolução de problemas;
- controle de estímulos;
- modificação do ambiente;
- desenvolvimento de habilidades;
- suporte social;
- prevenção da recorrência;
- contatos periódicos.

A intensidade também importa. Em revisão sistemática para a força-tarefa de serviços preventivos dos Estados Unidos, as intervenções comportamentais produziram maior perda de peso do que os controles, e os programas mais intensivos tenderam a resultados maiores[433]. A força-tarefa recomenda oferecer ou encaminhar adultos com obesidade a intervenções comportamentais intensivas e multicomponentes, em geral com pelo menos 12 contatos no primeiro ano[434]. O Diabetes Prevention Program utilizou fase inicial de 16 sessões, seguida de acompanhamento para manutenção[424]. As diretrizes contemporâneas continuam a recomendar intervenções multicomponentes com contatos suficientes para acompanhamento e ajustes, com ênfase em metas, resolução de problemas, automonitoramento, feedback, apoio social e planejamento da manutenção[45,47,129].

A diretriz americana de 2013 recomenda programas presenciais de alta intensidade, com pelo menos 14 sessões em seis meses, e, após a perda de peso, programas de manutenção de pelo menos um ano, com contatos mensais ou mais frequentes[45].

O número de sessões não deve ser interpretado como limiar biológico. O princípio clínico é que o aconselhamento isolado e esporádico produz resultados menores do que o acompanhamento estruturado capaz de gerar monitoramento, feedback e adaptação.

8.5 Técnicas de mudança de comportamento

A literatura utiliza taxonomias padronizadas para descrever as técnicas de mudança de comportamento, o que permite comparar intervenções e relatar seus componentes com precisão[423]. Metanálises identificam repetidamente determinadas técnicas entre as associadas a melhores resultados[435,436]:

- estabelecimento de metas;
- automonitoramento do comportamento e dos resultados;
- feedback sobre o comportamento e os resultados;
- instruções sobre como executar o comportamento;
- demonstração;
- tarefas graduadas;
- modificação do ambiente;
- suporte social.

Em revisão de revisões sistemáticas, o automonitoramento e a definição de metas foram as técnicas mais estudadas, com efeitos variáveis, e sua combinação com outras técnicas de autorregulação associou-se a maior perda de peso[436]. Em metanálise de 2026, com 65 ensaios randomizados e cerca de 10 mil participantes, as intervenções comportamentais produziram efeito modesto sobre a perda de peso em comparação com os controles, e metas, feedback, automonitoramento, instrução e demonstração estiveram entre as técnicas associadas a melhores resultados. Na fase de manutenção, porém, não houve diferença significativa entre intervenção e controle, e nenhuma técnica isolada mostrou-se necessária ou suficiente[437].

Quadro 8.2. Principais técnicas comportamentais aplicáveis ao tratamento da obesidade

Técnica	Descrição
Definição de metas	Transformar o objetivo clínico em comportamento específico
Planejamento de ação	Definir quando, onde e como o comportamento será executado
Automonitoramento	Registrar o comportamento ou o resultado
Feedback	Interpretar os dados registrados e orientar ajustes
Resolução de problemas	Identificar barreiras e testar soluções
Controle de estímulos	Modificar sinais ambientais associados ao comportamento
Tarefas graduadas	Aumentar progressivamente a dificuldade, a frequência ou a intensidade
Suporte social	Utilizar pessoas ou grupos para facilitar a manutenção
Reestruturação cognitiva	Identificar padrões de pensamento que prejudicam o comportamento
Prevenção da recorrência	Antecipar situações de risco e planejar a resposta
Reforço	Reconhecer progressos e comportamentos realizados
Simplificação	Reduzir a carga decisória e a complexidade do tratamento

8.6 Metas e planejamento

As metas devem estar relacionadas aos objetivos terapêuticos definidos no capítulo 5. É útil distinguir dois tipos:

- **Metas de resultado:** redução da adiposidade, melhora glicêmica, redução da pressão arterial, melhora da mobilidade, redução da dor.
- **Metas comportamentais:** realizar treinamento resistido duas ou três vezes por semana, aumentar os passos diários, organizar as refeições, reduzir bebidas açucaradas, usar determinada estratégia diante de um gatilho alimentar.

A pessoa tem controle mais direto sobre uma meta comportamental do que sobre determinado número na balança. As metas devem ser específicas, observáveis, exequíveis, compatíveis com os recursos e a rotina, e revisadas periodicamente. Não é necessário instituí-las todas ao mesmo tempo: múltiplas mudanças complexas simultâneas podem aumentar a carga terapêutica e reduzir a persistência.

8.7 Automonitoramento e feedback

O automonitoramento é um dos componentes mais consistentemente associados aos programas comportamentais eficazes[436,438]. Pode incluir o registro de peso, circunferência abdominal, alimentação, horários, fome, plenitude, desejo alimentar, episódios de perda de controle, atividade física, passos, treinamento, sono, medicamentos, sintomas e efeitos adversos.

A finalidade não é produzir vigilância contínua, e sim gerar informação. O registro permite identificar associações que podem não ser percebidas sem observação estruturada. Por exemplo: privação de sono, maior fome no dia seguinte e aumento da ingestão noturna; ou reunião prolongada no trabalho, omissão do almoço, fome intensa ao final do dia e alimentação desorganizada. O dado transforma impressão em hipótese clínica.

Automonitoramento alimentar. Pode variar de registros detalhados, com quantificação de alimentos e nutrientes, a registros simplificados: diário escrito, fotografias, aplicativos, registro de horários, de fome e de saciedade, ou marcação de episódios específicos. A maior precisão nem sempre é a melhor estratégia. Registros extensos são úteis em períodos de avaliação, mas podem ser excessivamente trabalhosos para a manutenção prolongada. O método deve equilibrar informação e sustentabilidade.

Automonitoramento do peso. A pesagem regular permite identificar tendências e facilita a intervenção precoce diante da recuperação do peso. Em revisão sistemática, a pesagem frequente associou-se a maior perda de peso e a menor recuperação, sem evidência consistente de efeitos psicológicos adversos na maioria das pessoas[439]. No ensaio STOP Regain, um programa de autorregulação baseado em pesagem diária reduziu a recuperação do peso em pessoas que haviam emagrecido[440]. A frequência deve ser individualizada, e o automonitoramento do peso deve ser modificado ou suspenso em pessoas nas quais intensifique ansiedade, obsessividade ou comportamento alimentar desordenado[129]. A balança deve ser interpretada como instrumento de medida, e não como julgamento. Variações de curto prazo refletem alterações de água corporal, glicogênio, conteúdo intestinal, sódio e ciclo menstrual, e o peso não substitui os demais desfechos discutidos nesta diretriz.

Feedback. O automonitoramento tende a ser mais útil quando acompanhado de interpretação, que pode ser presencial, remota, feita por profissional, automatizada ou combinada. Em revisão sistemática com metanálise de ensaios randomizados, a forma de geração e de apresentação do feedback influenciou o automonitoramento, a alimentação, a atividade física e o peso, com heterogeneidade importante entre as intervenções[441]. O feedback adequado responde a três perguntas: o que está funcionando, onde estão as barreiras e qual ajuste pode ser testado. Seu objetivo é orientar, e não punir.

8.8 Resolução de problemas, controle de estímulos e situações de maior risco

Resolução estruturada de problemas. É habilidade central no tratamento de doenças crônicas[421]. A sequência envolve definir o problema, identificar os fatores precipitantes, produzir alternativas, selecionar uma estratégia viável, executá-la, observar o resultado e modificar a estratégia quando necessário. Essa abordagem substitui a pergunta moralizante “por que você não conseguiu?” pela pergunta clínica “o que impediu o plano de funcionar e o que podemos modificar?”. A dificuldade passa a fornecer informação para aperfeiçoar a intervenção.

Controle de estímulos e organização do ambiente. Grande parte das decisões relacionadas à alimentação e à atividade física ocorre em resposta a estímulos ambientais. As estratégias podem incluir:

- organizar as compras e modificar a disponibilidade de alimentos;

- reduzir a exposição a gatilhos identificados;
- planejar porções e horários;
- evitar a ingestão distraída quando ela constitui problema;
- deixar alimentos planejados disponíveis e preparar refeições antecipadamente;
- deixar roupas e equipamentos de exercício acessíveis;
- utilizar lembretes, planejar deslocamentos ativos e modificar rotas e ambientes.

O objetivo não é criar um ambiente artificialmente perfeito, e sim reduzir a necessidade de repetidas decisões difíceis diante de estímulos previsíveis.

Planejamento de situações de maior risco. A intervenção deve antecipar situações em que os comportamentos frequentemente se deterioram: fins de semana, viagens, férias, festas, restaurantes, plantões, trabalho em turnos, eventos familiares, doença, estresse, interrupção temporária do exercício, mudanças profissionais e redução ou suspensão de medicamentos. O planejamento antecipado transforma situações previsíveis em situações manejáveis, sem implicar rigidez.

8.9 Estratégias cognitivo-comportamentais

A terapia cognitivo-comportamental e as técnicas derivadas desse modelo procuram identificar as relações entre pensamentos, emoções e comportamentos. No tratamento da obesidade, podem ser usadas a reestruturação cognitiva, a resolução de problemas, o planejamento, a identificação de pensamentos automáticos, a redução do pensamento dicotômico, a prevenção da recorrência e o desenvolvimento de habilidades de autorregulação[421,422].

Um exemplo frequente é o pensamento "comi algo fora do planejado; portanto, estraguei tudo". Essa interpretação pode transformar um único episódio em horas ou dias de desorganização. A estratégia cognitivo-comportamental procura substituí-la por uma interpretação mais proporcional: "houve um evento isolado; a próxima decisão continua disponível". A substituição do controle rígido pelo controle flexível da alimentação segue a mesma lógica, porque o controle rígido associa-se a maior desinibição[432].

Essas técnicas podem ser usadas mesmo na ausência de transtorno psiquiátrico. A psicoterapia formal para depressão, ansiedade ou transtornos alimentares é situação diferente e é tratada no capítulo 9.

8.10 Entrevista motivacional

A entrevista motivacional é uma abordagem de comunicação destinada a explorar a ambivalência e favorecer a motivação autônoma. Utiliza perguntas abertas, escuta reflexiva, exploração de valores, reconhecimento da autonomia e redução do confronto.

Sua eficácia específica para a perda de peso deve ser interpretada com prudência. Metanálise mais antiga encontrou benefício pequeno sobre a perda de peso[442]. Metanálise mais recente, que comparou a entrevista motivacional com programas comportamentais de intensidade semelhante, não encontrou diferença significativa no peso em seis meses nem em um ano[443]. Esta diretriz considera a entrevista motivacional uma ferramenta de comunicação potencialmente útil, e não um tratamento autônomo da obesidade nem componente obrigatório de todos os programas.

8.11 Aceitação, atenção plena e regulação emocional

Estratégias baseadas em aceitação. Procuram desenvolver a capacidade de agir em direção a objetivos pessoais mesmo diante de desconforto, desejo alimentar, pensamentos ou emoções difíceis. Em ensaio randomizado com 190 participantes, o tratamento comportamental baseado em aceitação produziu maior perda de peso em 12 meses do que o tratamento comportamental padrão[430]. Em outro ensaio, com pessoas com elevada desinibição interna, a diferença de perda de peso em 24 meses

não foi significativa, mas houve menor recuperação do peso após o término do tratamento[444]. A literatura permanece heterogênea, e não há base para afirmar superioridade universal sobre a terapia comportamental convencional. Essas estratégias podem ser particularmente úteis quando há desejo alimentar frequente, padrão hedônico, sofrimento diante de restrições ou conflito entre objetivos de longo prazo e recompensas imediatas.

Comer emocional. Pode representar mecanismo relevante em um subgrupo de pessoas e associa-se a fatores como depressão, sono e predisposição genética[428,445]. Em metanálise de 47 estudos com 6.729 participantes, as intervenções psicológicas dirigidas ao comer emocional reduziram de forma importante os escores de comer emocional e produziram redução média de peso de cerca de 4 kg, com heterogeneidade entre os estudos. Técnicas relacionadas a metas, valores, feedback e autorregulação estiveram associadas aos melhores resultados[427]. A avaliação deve identificar a emoção precipitante, a intensidade, a situação, o alimento, a presença ou ausência de fome, a perda ou não de controle e a consequência emocional após o episódio. As intervenções podem incluir regulação emocional, resolução de problemas, reestruturação cognitiva, alternativas comportamentais e técnicas baseadas em aceitação. O comer emocional não equivale a transtorno de compulsão alimentar.

Atenção plena. As intervenções baseadas em atenção plena procuram desenvolver a percepção dos sinais de fome e de plenitude, da velocidade de alimentação, das experiências sensoriais, dos gatilhos externos e dos estados emocionais. Podem ser úteis especialmente no comer automático ou emocional. Em metanálises, produziram melhora de comportamentos alimentares, mas a evidência para desfechos de peso é heterogênea[446,447]. Devem ser entendidas como ferramentas complementares, e não como substitutos de intervenções estruturadas de eficácia estabelecida.

Velocidade da alimentação. Em metanálise de estudos observacionais, comer rápido associou-se a maior adiposidade[426], e em ambiente controlado a maior velocidade de ingestão acompanhou o maior consumo energético com dietas ultraprocessadas[326]. Estratégias simples incluem reduzir a velocidade, fazer pausas, prestar atenção ao ato alimentar, reduzir distrações quando a distração favorece a ingestão excessiva e permitir tempo para o aparecimento progressivo dos sinais de plenitude. A evidência não sustenta número universal de mastigações, duração obrigatória das refeições ou outras prescrições rígidas frequentemente divulgadas sem base científica.

8.12 Autoeficácia, suporte social e participação familiar

Autoeficácia. Corresponde à percepção da própria capacidade de executar determinado comportamento[448]. Pode aumentar quando as metas iniciais são alcançáveis, a progressão é gradual, as dificuldades são interpretadas como problemas modificáveis, os sucessos são reconhecidos e as habilidades são praticadas. Metas irrealistas podem produzir sucessivas experiências de fracasso e reduzir a autoeficácia. O objetivo não é testar a força de vontade, e sim construir competência.

Suporte social e participação familiar. O ambiente social influencia fortemente os comportamentos de saúde. Em ensaio randomizado, o recrutamento com amigos associado a estratégias de suporte social melhorou a manutenção da perda de peso[449]. Com autorização da pessoa, familiares, parceiros ou outras pessoas próximas podem contribuir para a organização das refeições, a atividade física, o planejamento, a logística e o suporte emocional, e as diretrizes recomendam considerar explicitamente esse suporte nos programas comportamentais[129]. O suporte não deve se transformar em vigilância: familiares não devem ser encarregados de fiscalizar peso, porções, alimentos ou uso de medicamentos.

8.13 Formatos individual, em grupo e remoto

As intervenções podem ser oferecidas individualmente ou em grupo. O modelo individual permite maior personalização. O modelo em grupo oferece apoio de pares, troca de estratégias, menor custo e maior alcance, e em revisão sistemática produziu perda de peso pelo menos semelhante à do tratamento individual[450]. Não existe formato universalmente superior. A escolha deve considerar a complexidade clínica, a preferência, a disponibilidade, o custo, a privacidade e a presença de condições psiquiátricas

ou comportamentais específicas. O atendimento remoto e as ferramentas digitais são discutidos no item 8.19.

8.14 Adesão e persistência

A adesão não é característica fixa da pessoa. É resultado da interação entre o indivíduo, a intervenção e o ambiente. Pode ser prejudicada por baixa eficácia percebida, efeitos adversos, custo, dificuldade de acesso, complexidade, excesso de consultas, falta de tempo, incompatibilidade com a rotina, expectativas irreais, estigma, sofrimento emocional e pouca compreensão do plano. Na farmacoterapia, parcela substancial das pessoas interrompe o tratamento nos primeiros meses, por razões que incluem custo, acesso e efeitos adversos[41,295].

Diante da baixa adesão, é necessário identificar a barreira antes de concluir que houve falha comportamental. Em alguns casos, simplificar o tratamento é, em si, uma intervenção terapêutica. As diretrizes recomendam discutir repetidamente as barreiras à participação, o contexto cultural, as circunstâncias pessoais e as necessidades psicológicas, em vez de interpretar a ausência ou a baixa participação simplesmente como falta de compromisso[129].

8.15 Lapsos, recorrência e pensamento ``tudo ou nada''

A natureza crônica e recorrente da obesidade exige estratégia específica para lidar com a deterioração temporária dos comportamentos. É útil distinguir:

- **Lapso:** evento isolado ou curto período de afastamento do plano.
- **Recorrência comportamental:** retorno sustentado a padrões previamente relacionados ao ganho de peso ou à perda de saúde.

Um lapso não significa fracasso terapêutico. A intervenção deve ensinar a identificar o evento, compreender o contexto, interromper generalizações, retomar o comportamento protetor na oportunidade seguinte e revisar o plano se a situação se repetir. Esse modelo reduz o chamado efeito de violação da abstinência, no qual um pequeno desvio desencadeia abandono mais amplo[451].

8.16 Intervenção comportamental na manutenção

A manutenção não é ausência de tratamento. O acompanhamento comportamental deve permanecer disponível após a fase de redução do peso. Em metanálise, o cuidado estendido após a fase inicial associou-se a melhor manutenção da perda de peso[452]. Em metanálises de ensaios de manutenção com intervenções não cirúrgicas, as intervenções comportamentais reduziram a recuperação do peso em comparação com controles[453]. No Look AHEAD, a intervenção intensiva continuada manteve, no oitavo ano, perda média maior no grupo de intervenção e maior proporção de participantes com perdas de pelo menos 5% e 10%[425].

A manutenção não deve ser reduzida ao peso. Devem ser preservados o comportamento alimentar, a atividade física, o treinamento resistido, o sono, a capacidade funcional, a adesão e o acompanhamento das complicações. A frequência dos contatos pode diminuir com a estabilidade, mas deve existir a possibilidade de reintensificação precoce.

8.17 Intervenção comportamental durante a farmacoterapia

A farmacoterapia contemporânea modifica componentes biológicos que influenciam o comportamento alimentar: fome, saciação, saciedade, desejo alimentar, recompensa e frequência da ingestão. Por isso, o comportamento observado durante o tratamento não deve ser interpretado como independente do efeito farmacológico.

A evidência sustenta a integração entre farmacoterapia e intervenção comportamental. Em ensaio randomizado, a combinação de modificação do estilo de vida com sibutramina produziu perda de peso aproximadamente duas vezes maior do que o medicamento isolado[454]. Os ensaios pivotais das farmacoterapias de maior eficácia avaliaram os medicamentos associados a intervenções sobre alimentação e atividade física[302,303]. Nos ensaios STEP 3 e SURMOUNT-3, a semaglutida e a tirzepatida foram estudadas associadas a terapia comportamental intensiva, com grandes perdas de peso adicionais em relação ao placebo combinado à mesma intervenção[455,456]. A contribuição incremental específica da intervenção comportamental sobre essas terapias mais recentes, contudo, ainda não foi isolada em ensaios dedicados, lacuna reconhecida pela declaração científica da Endocrine Society sobre a nova era dos medicamentos para obesidade[457].

A intervenção comportamental pode contribuir para organizar a alimentação, assegurar a adequação nutricional, estruturar o exercício, manejar efeitos adversos, manter a adesão, preservar a massa muscular, adaptar a pessoa às alterações do apetite e preparar a manutenção. Não deve, entretanto, ser apresentada como condição para o acesso à farmacoterapia, nem como mecanismo capaz de reproduzir ou substituir os efeitos fisiológicos do medicamento.

O padrão comportamental durante a farmacoterapia. A caracterização comportamental deve ser entendida como dinâmica, porque a farmacoterapia pode modificar a fome, a saciedade, o desejo, o padrão hedônico, o comer emocional e a perda de controle. Dados brasileiros de mundo real descreveram mudanças em diferentes dimensões da EFCA com diferentes fármacos, mas esses resultados são exploratórios e não demonstram superioridade de algoritmos de prescrição baseados nesses perfis[155]. Quando instrumentos comportamentais forem utilizados, a avaliação longitudinal pode gerar informação útil sobre os mecanismos de resposta, mas não há evidência suficiente para recomendar a reavaliação seriada universal da EFCA ou de qualquer outra escala. A preparação para a redução de dose ou a interrupção é particularmente importante, porque a suspensão das terapias de maior eficácia foi seguida de recuperação substancial do peso nos estudos de retirada[38,39].

8.18 Intervenção comportamental após cirurgia metabólica e bariátrica

A cirurgia modifica profundamente os mecanismos de fome, saciedade, absorção, comportamento e relação com os alimentos. No pós-operatório, a intervenção comportamental pode contribuir para a adaptação à progressão alimentar, a adesão à suplementação, a prática de atividade física, o reconhecimento de padrões alimentares inadequados, o manejo do álcool, a prevenção e identificação de transtornos alimentares e a continuidade do acompanhamento[183]. O beliscar com perda de controle após a cirurgia associa-se a pior evolução ponderal e deve ser ativamente investigado[156].

A recuperação do peso não deve ser atribuída automaticamente à falta de adesão. Devem ser avaliados fatores anatômicos, fisiológicos, medicamentosos, nutricionais, psicológicos e comportamentais. O manejo detalhado é tratado no capítulo 13.

8.19 Tecnologias digitais, dispositivos vestíveis e inteligência artificial

Intervenções digitais e teleatendimento. Aplicativos, plataformas web, mensagens, videoconferência, balanças conectadas, dispositivos vestíveis, registros fotográficos, feedback automatizado e suporte remoto ampliaram as possibilidades do tratamento comportamental. Podem aumentar o alcance e reduzir barreiras geográficas e logísticas. Em revisão sistemática com metanálise, as intervenções de saúde digital produziram perda de peso maior que controles mínimos, com resultados dependentes do desenho[458]. As diretrizes atuais incorporam modalidades digitais e remotas aos serviços de manejo do peso[129,459]. Ferramentas que apenas disponibilizam informação tendem a ter menor potencial do que sistemas que incorporam metas, automonitoramento, feedback, interação e acompanhamento, e o suporte humano favorece a adesão às intervenções digitais[460]. A tecnologia deve ampliar o cuidado, e não necessariamente substituir o vínculo terapêutico.

Dispositivos vestíveis. Relógios, pedômetros e outros dispositivos fornecem informações sobre

passos, atividade, frequência cardíaca, sono e gasto energético estimado, e são úteis para feedback e automonitoramento. As estimativas individuais de gasto energético, entretanto, apresentam erro relevante[461] e não devem ser usadas como medida precisa de calorias gastas nem como autorização automática para compensação alimentar. Em ensaio randomizado, a adição de dispositivo vestível a uma intervenção comportamental não melhorou a perda de peso em 24 meses[462]. A informação mais útil costuma ser a tendência comportamental, e não o valor absoluto.

Inteligência artificial e intervenções adaptativas. Sistemas baseados em inteligência artificial vêm sendo desenvolvidos para identificar padrões, adaptar mensagens, prever abandono, integrar dados de dispositivos, ajustar metas e fornecer feedback em tempo real. Seu uso deve considerar questões de privacidade, segurança de dados, transparência dos algoritmos, vieses, qualidade das recomendações e supervisão humana. A inteligência artificial deve ser entendida como tecnologia assistiva, e não como substituta da decisão clínica.

8.20 Estigma e comunicação no tratamento comportamental

O estigma interfere diretamente no tratamento. Em síntese de 32 estudos qualitativos, pessoas com obesidade descreveram estigma verbal, não verbal e estrutural nos serviços de saúde, com impacto sobre a comunicação, a qualidade do cuidado e o acesso[463]. O estigma associa-se a estresse, evitação do cuidado, pior saúde mental e comportamentos que dificultam o controle do peso[464,465].

A equipe deve evitar a culpabilização, a infantilização, a linguagem depreciativa, os pressupostos sobre alimentação ou atividade física baseados exclusivamente no peso, as ameaças e o uso da vergonha como motivador. A comunicação deve reconhecer a biologia, o ambiente, a experiência da pessoa, sua autonomia e a natureza crônica da doença, em coerência com o consenso internacional para o fim do estigma e com o modelo dos "5 As" descrito no capítulo 4[67,140]. Reduzir o estigma não significa negar os riscos da obesidade nem evitar seu tratamento. Significa tratar a doença sem transformar sua existência em julgamento moral.

8.21 Neurodiversidade, cognição e necessidades específicas

Intervenções padronizadas podem não ser adequadas para todas as pessoas. O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, mais prevalente em pessoas com obesidade[466], a deficiência intelectual, o transtorno do espectro autista, as dificuldades cognitivas, a baixa alfabetização em saúde e outras condições podem modificar o planejamento, a impulsividade, a organização, a capacidade de registro, a resposta a recompensas e a manutenção de rotinas. Nesses contextos, pode ser necessário simplificar metas, usar lembretes, reduzir o número de tarefas simultâneas, usar elementos visuais, envolver a rede de apoio e aumentar a frequência dos contatos. A adaptação deve ser individual e respeitosa. O rastreamento dessas condições é descrito no capítulo 4[147], e seu diagnóstico e tratamento específicos pertencem ao capítulo 9 e às respectivas diretrizes clínicas.

8.22 Determinantes sociais, contexto brasileiro e acesso

Não é cientificamente adequado prescrever comportamento ignorando as condições que tornam sua execução possível ou impossível. Devem ser considerados a insegurança alimentar, o custo dos alimentos, o tempo para preparo, as jornadas de trabalho, o trabalho noturno, o transporte, a segurança urbana, o acesso a espaços para exercício, as responsabilidades de cuidado e a conectividade digital. No Brasil, a insegurança alimentar grave associa-se a obesidade em mulheres adultas, e a evolução dos preços tem favorecido os alimentos ultraprocessados em relação aos in natura[371,373]. As metas devem ser construídas dentro do ambiente real da pessoa, e a impossibilidade econômica de seguir determinada estratégia não constitui baixa adesão.

As intervenções de alta intensidade empregadas em grandes ensaios nem sempre podem ser reproduzidas integralmente em todos os níveis de atenção. A implementação pode utilizar a atenção

primária, as equipes multiprofissionais, os ambulatórios especializados, os grupos, a telemedicina, as ferramentas digitais e programas locais. Estratégias comportamentais básicas podem ser incorporadas por profissionais treinados de diferentes áreas, e a presença de psicólogo não é necessária para toda intervenção comportamental. A avaliação psicológica ou psiquiátrica especializada deve, entretanto, ser disponibilizada diante de transtorno alimentar, depressão clinicamente relevante, risco de suicídio, ansiedade incapacitante, trauma relevante ou condições psiquiátricas complexas.

8.23 Limitações da evidência

A literatura comportamental tem limitações próprias:

- as intervenções são heterogêneas, e estudos denominados "intervenção comportamental" podem conter componentes muito diferentes;
- os grupos controle frequentemente recebem alguma intervenção comportamental, o que reduz as diferenças observadas;
- a descrição das técnicas e a fidelidade com que são aplicadas variam;
- a associação entre determinada técnica e melhor resultado não demonstra, por si só, que a técnica seja causalmente responsável pelo resultado;
- grande parte dos estudos foi conduzida antes da era atual da farmacoterapia de alta eficácia.

Ainda é necessário estabelecer qual intensidade comportamental agrega maior benefício às novas farmacoterapias, quais técnicas são mais importantes para cada padrão de comportamento alimentar, quais estratégias favorecem a manutenção após grandes perdas de peso, como personalizar intervenções com dados digitais e quais modelos são mais custo-efetivos no sistema de saúde brasileiro[437,457]. Essas incertezas não reduzem a utilidade da intervenção comportamental. Orientam a prudência na comparação entre técnicas.

8.24 Síntese clínica

O tratamento comportamental contemporâneo não parte da ideia de que a obesidade decorra simplesmente de decisões inadequadas. Parte de outra pergunta: quais condições biológicas, psicológicas, sociais e ambientais estão influenciando os comportamentos desta pessoa, e quais delas podem ser modificadas para melhorar o tratamento e sua sustentabilidade?

A sequência clínica proposta é: avaliar, identificar barreiras e padrões, definir metas, planejar, executar, monitorar, oferecer feedback, resolver problemas, adaptar e manter.

8.25 Recomendações do capítulo 8

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R45**
>
> É recomendada intervenção comportamental estruturada e individualizada como componente permanente do tratamento da obesidade, integrada à terapia nutricional e à atividade física e ao exercício e, quando indicados, à farmacoterapia, aos procedimentos endoscópicos e à cirurgia metabólica e bariátrica, sem constituir etapa obrigatória prévia nem barreira de acesso às demais modalidades.

- *Força da orientação:* Recomendado.

- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de grande porte, incluindo programas de prevenção do diabetes e de intervenção intensiva no estilo de vida; ensaios de manutenção; revisões sistemáticas; diretrizes internacionais[129,262,425,433].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* as intervenções multicomponentes produzem redução de peso, melhoram comportamentos de saúde e podem manter benefícios por vários anos; a magnitude ponderal é inferior à das farmacoterapias de alta eficácia e da cirurgia.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável; décadas de uso clínico.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial, com intensidade variável.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta. Os ensaios randomizados de longo prazo são consistentes.
- *O que ainda não se sabe:* intensidade ótima da intervenção quando associada às farmacoterapias de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R46

Quando disponíveis, intervenções multicomponentes com contatos regulares, metas, automonitoramento, feedback, planejamento e resolução de problemas devem ser preferidas ao aconselhamento isolado de baixa intensidade. Como referência, programas intensivos utilizam pelo menos 12 contatos no primeiro ano, presenciais, em grupo ou remotos.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de grande porte; revisão sistemática e recomendação da força-tarefa de serviços preventivos dos Estados Unidos; revisões de componentes de programas comportamentais[424,425,433,434,436].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* maior intensidade de contato associa-se a melhores resultados médios.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial a ampliado; o formato em grupo e o remoto reduzem custos.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a superioridade dos programas estruturados; moderada para o número exato de contatos.
- *O que ainda não se sabe:* número mínimo de contatos necessário conforme o tratamento concomitante e o perfil clínico.

RECOMENDAÇÃO R47

É recomendado utilizar técnicas de mudança de comportamento selecionadas conforme as necessidades da pessoa, incluindo definição de metas, automonitoramento, feedback, planejamento de ação, resolução de problemas, controle de estímulos e prevenção da recorrência.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* revisões sistemáticas e metanálises de técnicas de mudança de comportamento; taxonomia internacional padronizada[423,435–437].
- *Convergência:* concordante quanto ao conjunto; parcialmente concordante quanto à contribuição de cada técnica.

- *Magnitude:* metas, automonitoramento e feedback estão entre os componentes mais consistentemente associados a melhores resultados; efeito modesto e sem técnica isolada necessária ou suficiente.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. A associação é consistente, mas a contribuição causal independente de cada técnica não está estabelecida.
- *O que ainda não se sabe:* contribuição causal independente de cada técnica em intervenções complexas e técnicas mais eficazes na fase de manutenção.

RECOMENDAÇÃO R48

A caracterização do comportamento alimentar, descrita no capítulo 4, deve ser utilizada para identificar barreiras e individualizar as intervenções nutricionais e comportamentais. Os padrões identificados não devem ser interpretados como categorias fixas nem como critério isolado para a escolha inicial da farmacoterapia.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* estudos de validação psicométrica, incluindo a validação brasileira da EFCA; estudo de prova de conceito em estilo de vida; estudos observacionais; metanálise de intervenções para o comer emocional[152,154,155,427].
- *Convergência:* favorável à avaliação comportamental; limitada para algoritmos terapêuticos baseados em fenótipo.
- *Magnitude:* capacidade de caracterização demonstrada; benefício da intervenção guiada por fenótipo ainda não demonstrado em ensaios randomizados multicêntricos.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos relevantes quando utilizada como ferramenta complementar; o risco é a rotulagem estigmatizante, que deve ser evitada.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial para a entrevista; cuidado ampliado para a aplicação formal de instrumentos.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada para a caracterização; limitada para a orientação terapêutica específica.
- *O que ainda não se sabe:* capacidade dos padrões de predizer a resposta a intervenções específicas e os desfechos clínicos de longo prazo.

RECOMENDAÇÃO R49

As metas comportamentais devem ser específicas, realizáveis, individualizadas e vinculadas aos objetivos terapêuticos. A ausência de determinada magnitude de redução do peso não deve ser interpretada, isoladamente, como fracasso da intervenção.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de técnicas comportamentais; programas intensivos; teoria da autoeficácia[435,436,448].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* a definição de metas está entre as técnicas associadas a melhores resultados; metas irrealistas associam-se a experiências de fracasso e à redução da autoeficácia.

- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. A associação entre a definição de metas e melhores resultados é consistente nas metanálises de técnicas comportamentais, mas sua contribuição causal independente não está estabelecida, como para as demais técnicas (R47).
- *O que ainda não se sabe:* formato ideal de definição de metas durante as farmacoterapias de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R50

É recomendado o automonitoramento do peso, da alimentação, da atividade física, do sono ou de outros comportamentos, associado a feedback, para orientar ajustes e identificar precocemente dificuldades ou recorrência. A frequência e a complexidade devem ser adaptadas à pessoa e modificadas quando o registro intensificar ansiedade, obsessividade ou comportamento alimentar desordenado.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* revisões sistemáticas; ensaio randomizado de prevenção da recuperação do peso com pesagem diária; metanálise sobre feedback[438–441].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* associação consistente entre automonitoramento e melhores resultados comportamentais e ponderais; redução da recuperação do peso com programa de autorregulação.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável na maioria das pessoas; exige adaptação em pessoas vulneráveis a comportamento alimentar desordenado.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* frequência ótima de automonitoramento para os diferentes perfis e durante a farmacoterapia.

RECOMENDAÇÃO R51

Estratégias cognitivo-comportamentais devem ser consideradas quando padrões cognitivos, emocionais ou comportamentais interferirem na execução ou na manutenção do plano terapêutico. Estratégias baseadas em aceitação e em atenção plena podem ser consideradas como componentes adicionais em pessoas selecionadas, especialmente com comer emocional, padrão hedônico ou desejo alimentar frequente.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado (estratégias cognitivo-comportamentais); Pode ser considerado (aceitação e atenção plena).
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados; revisões sistemáticas e metanálises[422,427,430,444,446,447].
- *Convergência:* concordante quanto às técnicas cognitivo-comportamentais; parcialmente concordante quanto à superioridade de abordagens específicas.
- *Magnitude:* maior perda de peso com tratamento baseado em aceitação em um ensaio; redução importante do comer emocional e redução média de cerca de 4 kg com intervenções dirigidas; efeitos heterogêneos da atenção plena sobre o peso.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.

- *Acesso e custo:* cuidado essencial a ampliado.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* quais subgrupos apresentam benefício adicional com aceitação, atenção plena ou outras abordagens específicas.

RECOMENDAÇÃO R52

A entrevista motivacional pode ser utilizada como estratégia de comunicação para explorar a ambivalência e apoiar a autonomia, mas não deve ser considerada tratamento isolado da obesidade nem requisito para o acesso às demais modalidades terapêuticas.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de ensaios randomizados com resultados heterogêneos[442,443].
- *Convergência:* parcialmente concordante.
- *Magnitude:* sem diferença significativa no peso quando comparada a programas comportamentais de intensidade semelhante.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial; requer treinamento profissional.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* quais pessoas obtêm benefício incremental clinicamente relevante.

RECOMENDAÇÃO R53

Intervenções digitais, teleatendimento e dispositivos de automonitoramento devem ser considerados para ampliar o acesso, a continuidade e o feedback, especialmente quando incorporam técnicas comportamentais estruturadas e contato profissional.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* revisões sistemáticas e metanálises; ensaio randomizado com dispositivo vestível; diretrizes contemporâneas[129,458,459,462].
- *Convergência:* concordante quanto ao potencial de ampliar o acesso; parcialmente concordante quanto à magnitude.
- *Magnitude:* benefícios em geral modestos e heterogêneos, influenciados pelo grau de interação e de engajamento; dispositivo vestível sem benefício adicional sobre a perda de peso em ensaio de 24 meses.
- *Segurança e experiência acumulada:* considerar a privacidade, a segurança dos dados e o efeito psicológico do monitoramento.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial a ampliado.
- *Condição regulatória:* variável conforme a tecnologia; normas de telemedicina e de proteção de dados.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* efetividade comparativa e custo-efetividade das plataformas baseadas em inteligência artificial.

RECOMENDAÇÃO R54

É recomendada intervenção comportamental continuada durante a fase de manutenção, com possibilidade de reintensificação diante de lapsos, recuperação do peso ou deterioração de comportamentos previamente estabelecidos.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de manutenção; metanálises de cuidado estendido; seguimento de longo prazo de intervenção intensiva[425,440,452,453].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* o cuidado continuado reduz a recuperação média do peso em comparação com suporte mínimo.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* intensidade de acompanhamento necessária durante a manutenção farmacológica prolongada e após a interrupção das terapias de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R55

Durante a farmacoterapia e após a cirurgia metabólica e bariátrica, a intervenção comportamental deve ser integrada ao tratamento para favorecer a execução do plano, a adequação nutricional, a atividade física, a adesão e a preparação da manutenção, sem ser utilizada como requisito para o acesso a essas modalidades.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado de combinação de farmacoterapia e modificação do estilo de vida; ensaios pivotais e ensaios com terapia comportamental intensiva associada às terapias de alta eficácia; diretrizes multissocietárias; declaração científica internacional[183,454–457].
- *Convergência:* concordante quanto à abordagem multimodal.
- *Magnitude:* a combinação de modificação do estilo de vida e farmacoterapia produziu perda de peso aproximadamente duas vezes maior que o medicamento isolado; a contribuição incremental específica sobre as terapias mais recentes não foi isolada.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a integração multimodal; moderada para a magnitude incremental específica.
- *O que ainda não se sabe:* intensidade e componentes ótimos durante as terapias de alta eficácia e na preparação para sua redução ou interrupção.

RECOMENDAÇÃO R56

Lapsos, baixa adesão e recuperação do peso devem ser abordados como problemas clínicos a investigar, com análise de fatores biológicos, terapêuticos, sociais, ambientais e comportamentais, e não atribuídos automaticamente à falta de disciplina ou de força de vontade. A comunicação deve ser livre de estigma e de julgamento moral.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* modelo de prevenção da recorrência; síntese de estudos qualitativos e revisões sobre o estigma em saúde; consenso internacional; dados sobre adaptações fisiológicas à perda de peso e sobre interrupção do tratamento[34,41,67,451,463,464].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* o estigma associa-se a pior experiência de cuidado, sofrimento psicológico e barreiras à assistência.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos; potencial redução de danos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta quanto aos efeitos adversos do estigma; moderada quanto ao impacto das estratégias de comunicação sobre os desfechos ponderais.
- *O que ainda não se sabe:* estratégias mais eficazes para reduzir o estigma institucional e seus efeitos clínicos de longo prazo.

CAPÍTULO 9

SONO, RITMOS CIRCADIANOS E SAÚDE MENTAL

9.1 Sono e saúde mental como componentes do tratamento da obesidade

O sono e a saúde mental integram o alicerce permanente do tratamento da obesidade, ao lado da terapia nutricional, da atividade física e do exercício e da intervenção comportamental. Sono insuficiente ou fragmentado, desalinhamento circadiano, apneia obstrutiva do sono, depressão, ansiedade, transtornos alimentares, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e outros transtornos psiquiátricos podem influenciar a ingestão alimentar, a atividade física, a autorregulação, o risco cardiometabólico, a adesão, a segurança terapêutica e a manutenção dos resultados[467,468].

A relação é frequentemente bidirecional. A obesidade aumenta o risco de alterações do sono e de sofrimento psicológico, e distúrbios do sono e determinadas condições psiquiátricas podem favorecer o ganho de peso ou dificultar seu tratamento[468,469]. Essa bidirecionalidade não significa que a obesidade seja causada por transtorno psicológico nem que toda pessoa com obesidade apresente doença mental.

Este capítulo integra quatro dimensões: a saúde do sono, os ritmos circadianos, a saúde mental e o impacto dessas condições sobre o tratamento, a manutenção e a saúde de longo prazo. O rastreamento inicial da apneia obstrutiva do sono, da depressão, da ansiedade e do déficit de atenção está descrito no capítulo 4, e o manejo comportamental do comer emocional, no capítulo 8. Aqui são tratadas as condutas que decorrem dessas avaliações.

9.2 Saúde do sono: um conceito multidimensional

A saúde do sono não se define apenas pelo número de horas dormidas. Declaração científica da American Heart Association descreve sete dimensões: duração, continuidade, horário, regularidade, funcionamento durante o dia, arquitetura do sono e ausência de transtornos do sono[470]. A mesma entidade incluiu o sono entre os componentes essenciais da saúde cardiovascular[471].

Essa visão é particularmente relevante na obesidade. Duas pessoas que relatam sete horas de sono podem estar em situações muito diferentes: uma com sono contínuo, horário regular e despertar restaurador; outra com múltiplos despertares, apneia, hipoxemia, irregularidade circadiana e sonolência diurna. A avaliação clínica não deve, portanto, limitar-se à pergunta sobre quantas horas a pessoa dorme. Deve incluir:

- horário habitual de dormir e acordar;
- duração e latência para iniciar o sono;
- despertares;
- regularidade entre dias úteis e fins de semana;
- qualidade percebida e sonolência diurna;
- ronco e pausas respiratórias observadas;
- sintomas de pernas inquietas;
- trabalho noturno ou em turnos;
- uso de álcool, cafeína, nicotina e medicamentos que interferem no sono.

9.3 Duração do sono e saúde de longo prazo

A American Academy of Sleep Medicine e a Sleep Research Society recomendam que adultos durmam regularmente pelo menos sete horas por noite para a promoção da saúde[472]. Essa recomendação não deve ser interpretada como necessidade idêntica para todas as pessoas nem como prova de que determinado número de horas prolonga causalmente a vida.

Metanálises de coortes prospectivas descrevem relação em forma de U entre a duração relatada do sono e a mortalidade, com menor risco em torno de sete horas. Tanto durações muito curtas quanto muito longas associam-se a maior mortalidade e a mais eventos cardiovasculares[473,474].

O sono prolongado exige interpretação cautelosa, porque pode ser consequência de doença crônica, depressão, fragilidade, inflamação, baixa atividade física, distúrbios do sono ou condições neurológicas. Não há evidência para recomendar a redução deliberada do sono de quem necessita de maior duração apenas com base em associações observacionais. O objetivo clínico é reconhecer o sono insuficiente, não restaurador, irregular ou patologicamente prolongado, identificar sua causa e tratá-la quando possível.

9.4 Restrição de sono, ingestão energética e adiposidade

A restrição experimental do sono modifica mecanismos do balanço energético. Em estudo experimental controlado, a restrição do sono aumentou a ingestão energética sem aumento do gasto, com ganho de peso e aumento da gordura visceral abdominal[475]. A relação entre sono curto e obesidade é apoiada por grande volume de evidência epidemiológica, mas seu efeito individual é heterogêneo[467].

O efeito não se reduz a uma única alteração hormonal. Os mecanismos provavelmente envolvem a interação entre recompensa alimentar, exposição mais prolongada ao ambiente alimentar, fadiga, decisões alimentares, ritmos circadianos, controle inibitório e sistemas de fome e saciedade. O sono inadequado deve ser entendido como modificador relevante do ambiente metabólico e comportamental, e não como causa única de obesidade.

9.5 Sono durante o emagrecimento e qualidade da perda de peso

O sono pode modificar não apenas a quantidade de peso perdida, mas também a composição dessa perda. Em pequeno ensaio randomizado cruzado durante restrição calórica, a redução da oportunidade de sono de 8,5 para 5,5 horas reduziu em cerca de 55% a gordura perdida e aumentou a perda de massa livre de gordura, com perda de peso total semelhante[476]. Ensaio de maior duração observou padrão semelhante, com menor proporção da perda total proveniente de gordura no grupo submetido a restrição moderada do sono[477].

Esses estudos são pequenos e não permitem transformar uma quantidade específica de sono em prescrição universal para preservar a massa muscular. Oferecem, porém, plausibilidade importante para integrar o sono ao conceito de qualidade da perda de peso adotado nesta diretriz.

9.6 Extensão do sono como intervenção

Em pessoas que habitualmente dormem pouco, aumentar a duração do sono pode produzir efeitos metabólicos mensuráveis. Em ensaio randomizado em condições de vida real com adultos com sobrepeso que dormiam menos de 6,5 horas, o aconselhamento individualizado aumentou o sono em cerca de 1,2 hora por noite e reduziu a ingestão energética, medida por água duplamente marcada, em cerca de 270 kcal por dia, sem prescrição dietética[478].

Esse resultado é uma prova de conceito importante, mas não significa que aumentar o sono produza, automaticamente, redução de peso sustentada e de magnitude previsível. A extensão do sono deve ser considerada sobretudo quando há restrição habitual e modificável, e não aplicada a pessoas que já têm duração suficiente.

9.7 Regularidade, cronotipo e desalinhamento circadiano

O horário e a regularidade do ciclo sono-vigília também são relevantes. O chamado jet lag social corresponde à diferença entre o horário biológico e o imposto pelas obrigações sociais, frequentemente evidenciada pela diferença entre dias úteis e fins de semana. Em metanálise de 43 estudos com cerca de 230 mil participantes, o jet lag social associou-se a maior IMC, gordura corporal, circunferência abdominal e chance de sobrepeso ou obesidade, com heterogeneidade elevada e evidência predominantemente observacional[479]. Outra metanálise encontrou associação com alguns componentes da síndrome metabólica, com baixa certeza causal[480]. O cronotipo vespertino associa-se, em estudos observacionais, a padrões alimentares menos favoráveis e a pior perfil cardiometabólico[481].

Esta diretriz não recomenda tentar modificar arbitrariamente o cronotipo biológico. Recomenda identificar e reduzir, quando possível, a irregularidade acentuada, a privação crônica de sono, as refeições incompatíveis com a rotina fisiológica, a exposição noturna excessiva à luz e os efeitos do trabalho em turnos, quando houver possibilidade de adaptação.

9.8 Trabalho em turnos

Em metanálise de estudos observacionais, o trabalho em turnos associou-se a maior risco de sobrepeso e obesidade, especialmente de obesidade abdominal[482]. Os mecanismos incluem restrição de sono, desalinhamento circadiano, horários irregulares de alimentação, menor oportunidade para atividade física, exposição noturna à luz e fatores ocupacionais.

Não é realista recomendar que todas as pessoas abandonem o trabalho em turnos. A intervenção deve adaptar o horário de sono, a exposição à luz, o horário e a composição das refeições, o uso de cafeína, a atividade física e as estratégias de recuperação, buscando a maior regularidade possível dentro da escala. Profissionais de saúde e trabalhadores da segurança, da indústria e do transporte são populações particularmente relevantes.

9.9 Apneia obstrutiva do sono

A apneia obstrutiva do sono é uma das complicações mais importantes da obesidade. No Estudo Epidemiológico do Sono de São Paulo (EPISONO), com amostra representativa da cidade avaliada por polissonografia, a síndrome da apneia obstrutiva do sono esteve presente em cerca de um terço dos adultos, e a obesidade foi um dos fatores mais fortemente associados[483]. Em coorte populacional, o ganho de 10% no peso associou-se a aumento de cerca de 32% no índice de apneia-hipopneia, e a perda de 10%, a redução de cerca de 26%[256].

O excesso de adiposidade contribui para o estreitamento da via aérea, a redução da estabilidade faríngea e alterações da mecânica respiratória. A apneia associa-se a hipertensão, fibrilação atrial, doença cardiovascular, sonolência, acidentes, redução da qualidade de vida e alterações metabólicas. O rastreamento e o diagnóstico seguem o capítulo 4.

Redução de peso e apneia. A redução de peso pode melhorar significativamente a apneia, com magnitude variável. No estudo Sleep AHEAD, a intervenção intensiva no estilo de vida produziu redução sustentada do peso e do índice de apneia-hipopneia ao longo de dez anos, com relação entre a magnitude da perda e a melhora[484]. Nos ensaios SURMOUNT-OSA, adultos com obesidade e apneia moderada a grave tratados com tirzepatida apresentaram redução substancial do índice de apneia-hipopneia e do peso, tanto entre os que não usavam pressão positiva quanto entre os que a usavam[28]. Tratar a obesidade pode, portanto, modificar diretamente uma complicação respiratória clinicamente importante.

A melhora do peso não autoriza a suspensão empírica da pressão positiva. Quando há redução expressiva do peso ou mudança dos sintomas, deve-se considerar nova avaliação objetiva do sono antes de modificar a terapêutica respiratória[485].

Pressão positiva e peso. A pressão positiva contínua nas vias aéreas é tratamento eficaz para controlar a apneia e seus sintomas, mas não é tratamento da obesidade. Em metanálise de ensaios randomizados, o início da pressão positiva associou-se a pequeno aumento médio de peso e de IMC[486]. Essa observação não é argumento contra a pressão positiva quando indicada. A mensagem clínica é que tratar a apneia não substitui tratar a obesidade, e tratar a obesidade não substitui automaticamente tratar a apneia: as duas condições devem ser tratadas de forma integrada.

9.10 Síndrome de hipoventilação da obesidade

A síndrome de hipoventilação da obesidade deve ser considerada em pessoas com obesidade que apresentam hipoxemia, hipercapnia, sonolência acentuada, dispneia, sinais de hipertensão pulmonar, policitemia ou apneia obstrutiva grave. Trata-se de condição de alto risco. Seu diagnóstico e tratamento seguem a diretriz específica da American Thoracic Society, que recomenda a dosagem do bicarbonato sérico para rastreamento em pacientes com apneia e suspeita clínica, a gasometria arterial para confirmação, a pressão positiva como tratamento inicial e a perda de peso sustentada como parte do manejo, com preferência pela cirurgia metabólica e bariátrica nos casos elegíveis[487].

9.11 Insônia

Insônia e obesidade podem coexistir, mas a associação entre ambas é menos consistente do que a observada com a apneia. Em metanálise de 67 estudos, o diagnóstico de insônia não se associou a maior chance de obesidade, houve apenas pequena associação transversal entre sintomas de insônia e IMC, e a evidência longitudinal foi insuficiente para estabelecer causalidade[488]. A insônia não deve ser presumida como consequência da obesidade e, quando presente, deve ser tratada como transtorno próprio.

A terapia cognitivo-comportamental para insônia é o tratamento não farmacológico de primeira escolha para a insônia crônica. A American Academy of Sleep Medicine faz recomendação forte para a terapia cognitivo-comportamental multicomponente e considera que a higiene do sono isolada não constitui tratamento suficiente[489]. Instruções genéricas, como evitar o celular antes de dormir, não equivalem a tratamento estruturado.

Quando o tratamento farmacológico da insônia for necessário, a escolha deve considerar o tipo de insônia, a idade, o risco de quedas, a presença de apneia ou hipoventilação, o uso de álcool, as interações, os sintomas psiquiátricos, o potencial de dependência e os efeitos sobre o peso, o apetite e o funcionamento diurno, conforme a diretriz específica[490]. A farmacoterapia não substitui a terapia cognitivo-comportamental quando esta estiver disponível e indicada.

9.12 Saúde mental e obesidade: relação bidirecional

Metanálises longitudinais demonstram relação bidirecional consistente entre obesidade e depressão. Em metanálise clássica de estudos longitudinais, a obesidade aumentou em cerca de 55% o risco subsequente de depressão, e a depressão aumentou em cerca de 58% o risco de desenvolver obesidade[468]. Metanálise com ajuste para viés confirmou a associação nas duas direções[469].

Os mecanismos possíveis incluem inflamação, alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alterações do sono, inatividade, medicamentos, comer emocional, estigma, condições socioeconômicas e comorbidades. Essas associações não autorizam inferir causalidade individual. Nem toda pessoa com obesidade necessita de tratamento psiquiátrico, e a depressão não deve ser presumida apenas pelo peso.

9.13 Depressão e ansiedade

A depressão e a ansiedade devem ser investigadas quando houver sintomas ou fatores de risco. Os instrumentos de rastreamento descritos no capítulo 4 auxiliam, mas não substituem a avaliação diagnóstica[145,146]. A depressão pode interferir na energia, na função executiva, na atividade física, na alimentação, no sono, na adesão e na percepção de eficácia. Da mesma forma, o ganho de peso e as experiências de estigma podem piorar os sintomas depressivos.

O tratamento da depressão ou da ansiedade segue suas próprias diretrizes e não deve ser condicionado ao sucesso na perda de peso. A decisão terapêutica deve considerar também os efeitos dos medicamentos sobre o peso e o metabolismo.

9.14 Psicofármacos e peso corporal

Os psicofármacos diferem em seus efeitos sobre o peso. Em estudo comparativo com mais de 180 mil pessoas, a escolha entre antidepressivos frequentes associou-se a diferenças pequenas, mas relevantes em nível populacional, no ganho de peso em seis meses: em comparação com a sertralina, o escitalopram, a paroxetina e a duloxetina associaram-se a maior ganho, e a bupropiona, a menor ganho[491]. Entre os antipsicóticos, quase todos associam-se a ganho de peso, com maior risco para olanzapina e clozapina, embora a magnitude varie entre indivíduos[492,493].

A escolha do psicofármaco deve priorizar a eficácia psiquiátrica, o risco de suicídio, os sintomas predominantes, as comorbidades, as interações, a tolerabilidade e o histórico terapêutico. Quando duas opções apresentam eficácia e segurança semelhantes, o efeito sobre o peso pode ser um dos critérios de decisão. Nunca se deve interromper ou substituir um psicofármaco eficaz exclusivamente por preocupação com o peso, sem avaliação do risco psiquiátrico.

Em pessoas que usam antipsicóticos de maior risco metabólico, devem ser monitorados o peso, a circunferência abdominal, a glicemia ou a hemoglobina glicada e o perfil lipídico, com acompanhamento precoce do peso e intervenção quando houver ganho significativo. A eventual troca por agente de menor impacto metabólico deve ser discutida com o profissional responsável pela condição psiquiátrica, sem comprometer a estabilidade mental. Há evidência de metanálises de ensaios randomizados com metformina e com agonistas do receptor de GLP-1 para o ganho de peso associado a antipsicóticos[287,494]. As indicações, doses e condição regulatória dessas e de outras intervenções farmacológicas são tratadas no capítulo 10. A condição psiquiátrica não deve excluir a pessoa do tratamento eficaz da obesidade.

9.15 Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade associa-se à obesidade, de forma mais consistente em adultos. Em metanálise, a prevalência de obesidade foi maior em adultos com o transtorno, com razão de chances de cerca de 1,55[466], e outra metanálise também encontrou associação mais consistente em adultos do que em crianças[495]. Os mecanismos possíveis incluem impulsividade, dificuldades de planejamento e organização, preferência por recompensa imediata, alterações do sono e comorbidades.

O transtorno não deve ser diagnosticado com base em dificuldade de adesão. Havendo suspeita clínica após o rastreamento descrito no capítulo 4[147], deve ser avaliado segundo critérios diagnósticos próprios. O tratamento adequado pode melhorar a organização e o funcionamento, mas medicamentos para o transtorno não devem ser prescritos como agentes de perda de peso em pessoas sem o diagnóstico.

9.16 Transtorno de compulsão alimentar e síndrome do comer noturno

A obesidade não exclui transtorno alimentar. O transtorno de compulsão alimentar caracteriza-se por episódios recorrentes de ingestão de grande quantidade de alimento, com perda de controle e sofrimento, sem comportamentos compensatórios regulares, e seu diagnóstico segue critérios

psiquiátricos estabelecidos[159]. A American Psychiatric Association publicou em 2023 diretriz específica para o tratamento dos transtornos alimentares[496].

A psicoterapia, especialmente a terapia cognitivo-comportamental, tem eficácia consistente para reduzir os episódios de compulsão, embora seu efeito sobre o peso seja em geral pequeno[497,498]. A obesidade e o transtorno de compulsão podem e devem ser tratados simultaneamente, desde que a estratégia de perda de peso não agrave o transtorno. Dietas muito restritivas e metas inadequadas exigem cautela especial. O tratamento farmacológico é discutido no capítulo 10.

A síndrome do comer noturno deve ser distinguida da alimentação desorganizada, do beliscar noturno, do transtorno de compulsão e do transtorno alimentar relacionado ao sono[166,431]. Associa-se frequentemente a sintomas depressivos, e revisão sistemática mostrou sobreposição, mas também diferenças clínicas, em relação ao transtorno de compulsão[499]. Seu tratamento deve considerar simultaneamente o ritmo circadiano, o sono, o comportamento alimentar e a saúde mental.

9.17 Segurança psiquiátrica dos agonistas do receptor de GLP-1

A possibilidade de efeitos psiquiátricos adversos, em especial ideação e comportamento suicidas, com os agonistas do receptor de GLP-1 é tema frequente na prática clínica. Em 2023, relatos espontâneos de ideação suicida e autolesão com liraglutida e semaglutida motivaram avaliações pelas agências reguladoras.

- **Food and Drug Administration (Estados Unidos):** em janeiro de 2024, a análise preliminar dos relatos de eventos adversos, dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais não encontrou evidência de que esses medicamentos causem pensamentos ou ações suicidas. A agência ressalvou que não pode excluir definitivamente um risco pequeno, porque esses eventos foram raros, e manteve o monitoramento[500]. Em janeiro de 2026, após metanálise de 91 ensaios controlados por placebo, com cerca de 108 mil participantes, e de coorte de cerca de 2,2 milhões de pessoas comparadas com usuários de inibidores do SGLT2, a agência concluiu que não há aumento de risco de ideação ou comportamento suicida associado a esses medicamentos e solicitou a retirada da advertência correspondente das bulas dos agonistas do receptor de GLP-1 aprovados para obesidade, mantendo a orientação de que sintomas depressivos ou pensamentos suicidas novos ou em piora sejam comunicados[501].
- **European Medicines Agency:** em abril de 2024, o comitê de avaliação de risco em farmacovigilância concluiu, após revisar dados não clínicos, ensaios clínicos, farmacovigilância pós-comercialização e estudos observacionais, que a evidência disponível não sustenta relação causal e que não se justifica alteração das informações dos produtos[502].

Os estudos publicados convergem nessa direção:

- em análise post hoc dos ensaios STEP 1, 2, 3 e 5, a semaglutida 2,4 mg não aumentou sintomas depressivos nem ideação ou comportamento suicida em comparação com placebo, em pessoas sem psicopatologia maior conhecida[503];
- em coorte nacional da Suécia e da Dinamarca com cerca de 300 mil adultos, a maioria com diabetes tipo 2, o uso de agonistas do receptor de GLP-1 não se associou a maior risco de morte por suicídio em comparação com inibidores do SGLT2[504];
- em grande coorte de prontuários eletrônicos nos Estados Unidos, a semaglutida associou-se a menor risco de ideação suicida em comparação com outros tratamentos para obesidade ou diabetes[505].

Essas evidências têm limitações: os ensaios excluíram pessoas com depressão maior recente, ideação suicida de alto risco ou tentativa de suicídio prévia, e os estudos observacionais estão sujeitos a confundimento residual e têm poder limitado para eventos raros. A conduta coerente com a evidência é dupla. A condição psiquiátrica não constitui contraindicação genérica a esses medicamentos. Ao mesmo tempo, o humor e a ideação suicida devem ser monitorados em todas as pessoas em tratamento para

obesidade, com atenção especial às que têm história psiquiátrica, e o medicamento deve ser reavaliado diante de sintomas novos ou de piora. O tema é retomado no capítulo 10, com as particularidades de cada fármaco.

9.18 Álcool, tabagismo e outras substâncias

O álcool pode interferir no tratamento da obesidade por diferentes mecanismos: aporte energético, redução do controle inibitório, interferência no sono, piora da apneia obstrutiva, interação com medicamentos e risco aumentado após determinadas cirurgias. Em coorte prospectiva, a prevalência de transtorno por uso de álcool aumentou no segundo ano após o bypass gástrico em Y de Roux, mas não após a banda gástrica ajustável[506]. O padrão de consumo deve ser avaliado, e o uso nocivo ou a dependência exigem tratamento específico.

A cessação do tabagismo deve ser sempre estimulada. Em metanálise, o ganho médio de peso após parar de fumar foi de cerca de 4 a 5 kg em 12 meses, com grande variação individual[507]. Conhecer essa magnitude permite ao médico antecipar o ganho de peso e planejar seu manejo, que deve integrar o tratamento da obesidade. O possível ganho de peso não deve ser usado como argumento para manter o tabagismo, cujos riscos superam amplamente os do ganho de peso esperado.

9.19 Estigma de peso e saúde mental

O estigma relacionado ao peso não é apenas um problema social. Em metanálise, o estigma percebido e o internalizado associaram-se de forma moderada a sintomas de depressão e de ansiedade[508]. O estigma associa-se também a sofrimento psicológico, alimentação desordenada, menor autoestima, evitação do cuidado e respostas fisiológicas ao estresse[464,465]. Combatê-lo é componente da qualidade assistencial, em coerência com o consenso internacional e com as orientações de comunicação dos capítulos 2 e 8[67,463]. Isso não implica negar a obesidade como doença nem deixar de discutir a redução da adiposidade quando clinicamente indicada.

9.20 Qualidade de vida e função psicológica

A qualidade de vida deve ser tratada como desfecho próprio. A obesidade associa-se a pior qualidade de vida, sobretudo nos domínios físico, funcional e social. Em metanálise de ensaios randomizados, a perda de peso associou-se a melhora mais consistente dos componentes físicos do que dos componentes mentais da qualidade de vida[509]. Revisão de revisões confirmou melhora relevante após intervenções de maior impacto, como a cirurgia bariátrica, sobretudo na dimensão física, com perda parcial do benefício quando há recuperação do peso[510]. A saúde mental não pode, portanto, ser inferida apenas pela quantidade de peso perdida.

9.21 Cirurgia metabólica e bariátrica e saúde mental

A cirurgia metabólica e bariátrica frequentemente melhora a qualidade de vida e diversos sintomas psicológicos, mas não elimina a necessidade de acompanhamento da saúde mental. Metanálises de estudos observacionais identificaram risco aumentado de suicídio e de autolesão após a cirurgia, em comparação com a população geral ou com o período pré-operatório[511,512]. Essas associações não demonstram que a cirurgia seja a causa. Podem contribuir transtornos psiquiátricos prévios, mudanças no metabolismo do álcool[506], alterações da absorção de medicamentos, expectativas não atendidas, recuperação do peso e fatores sociais.

A avaliação psicológica não deve funcionar como mecanismo indiscriminado de exclusão da cirurgia. Seu objetivo é identificar riscos modificáveis, preparar o acompanhamento e tratar condições clinicamente relevantes[183]. O tema é retomado no capítulo de cirurgia.

9.22 Risco de suicídio na prática clínica

Perguntas sobre ideação suicida devem ser feitas sempre que houver sintomas depressivos relevantes ou outra indicação clínica. Resposta positiva ao item do PHQ-9 relativo a pensamentos de morte ou autolesão exige avaliação clínica direta[145], e qualquer risco atual significativo exige avaliação imediata e manejo específico. O tratamento da obesidade não deve prosseguir de maneira isolada diante de crise psiquiátrica aguda. Por outro lado, história prévia de depressão ou de tentativa de suicídio não deve resultar automaticamente em exclusão permanente de tratamentos eficazes da obesidade. O risco deve ser individualizado e acompanhado.

9.23 Sono e saúde mental durante o emagrecimento e na manutenção

O tratamento pode modificar o sono e a saúde mental nas duas direções. Podem melhorar a mobilidade, a apneia, a autoestima, a capacidade funcional, a qualidade de vida e o sono. Podem também surgir dificuldades: insônia, mudanças na relação com a alimentação, adaptação da imagem corporal, expectativas frustradas, retorno da fome após a suspensão de medicamentos e medo de recuperar o peso. O acompanhamento deve, portanto, avaliar mais do que a resposta inicial.

Esta diretriz entende a manutenção como preservação da saúde conquistada. Na fase de manutenção devem permanecer sob acompanhamento o sono suficiente e restaurador, a regularidade circadiana, a apneia previamente diagnosticada, a saúde mental, o comportamento alimentar, o uso de psicofármacos, o álcool, a qualidade de vida e a função. A literatura observacional associa boa saúde do sono a menor risco cardiometabólico e menor mortalidade[470,471]. Essas evidências não permitem afirmar que determinada prescrição de sono acrescente número específico de anos de vida, mas permitem afirmar que o sono adequado é um componente modificável da saúde de longo prazo.

9.24 Contexto brasileiro e acesso

A avaliação inicial do sono e da saúde mental pode ser feita em todos os níveis de atenção com perguntas clínicas e instrumentos simples. A elevada prevalência de apneia documentada no EPISONO justifica atenção ativa a essa condição também no cuidado primário[483]. Recursos de maior complexidade incluem psicologia, psiquiatria, medicina do sono, polissonografia e terapia cognitivo-comportamental para insônia. A indisponibilidade imediata desses recursos não deve impedir o rastreamento, a identificação de risco, as orientações básicas, o tratamento das condições acessíveis e o encaminhamento quando necessário. A telemedicina pode ampliar o acesso à psicoterapia, à terapia cognitivo-comportamental para insônia e ao acompanhamento.

9.25 Limitações da evidência

Grande parte da literatura que relaciona sono, ritmos circadianos, saúde mental e obesidade é observacional, e associação não deve ser transformada em causalidade. Ainda são necessários estudos que determinem:

- quanto a melhora do sono aumenta a eficácia das novas farmacoterapias;
- se a extensão sustentada do sono melhora a manutenção da perda de peso;
- qual o impacto da regularidade circadiana sobre a recorrência;
- como manejar o sono durante perdas de peso de grande magnitude;
- quais intervenções reduzem simultaneamente a morbidade psiquiátrica e a obesidade;
- como os diferentes agentes antiobesidade modificam o comportamento alimentar e os sintomas psiquiátricos em pessoas com transtornos mentais;
- quais estratégias previnem problemas de saúde mental no longo prazo após a cirurgia ou grandes perdas de peso.

A ausência de ensaios definitivos não justifica ignorar dimensões clínicas relevantes, mas exige proporcionalidade na força das conclusões.

9.26 Síntese clínica

Sono e saúde mental não são elementos periféricos do tratamento da obesidade. Influenciam o risco, o comportamento, o tratamento, a resposta, a manutenção e a saúde de longo prazo. A pessoa com obesidade deve ser avaliada não apenas quanto ao peso, mas quanto à forma como dorme, funciona, pensa, sente, se alimenta, se adapta ao tratamento e sustenta sua saúde depois de emagrecer.

9.27 Recomendações do capítulo 9

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R57**
>
> É recomendada a avaliação da saúde do sono em pessoas com sobrepeso ou obesidade, incluindo duração, regularidade, horário, continuidade, qualidade percebida, sonolência diurna, trabalho em turnos e sintomas de transtornos do sono.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* declarações científicas internacionais; metanálises de coortes prospectivas; estudos experimentais de restrição de sono[467,470,473,475].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* o sono inadequado associa-se a maior risco cardiometabólico e de mortalidade e altera a ingestão energética em estudos experimentais.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a avaliação; moderada para o efeito causal do sono sobre a adiposidade.
- *O que ainda não se sabe:* quais métricas de saúde do sono devem integrar rotineiramente o acompanhamento da obesidade.

> **RECOMENDAÇÃO R58**
>
> Os adultos devem ser orientados a manter duração de sono compatível com suas necessidades, com pelo menos sete horas por noite como referência populacional, sem transformar esse valor em prescrição rígida universal.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* consenso de sociedades de medicina do sono; metanálises de coortes prospectivas[472–474].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* relação em forma de U entre duração do sono e mortalidade, com menor risco em torno de sete horas.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.

- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta como referência populacional; moderada para o efeito causal específico sobre a obesidade.
- *O que ainda não se sabe:* necessidade individual de sono durante a perda de peso e a manutenção.

RECOMENDAÇÃO R59

Em pessoas com restrição habitual de sono, devem ser identificadas as causas modificáveis e consideradas estratégias para aumentar a oportunidade e a regularidade do sono.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado de extensão do sono; estudos experimentais[475,478].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* a extensão do sono reduziu a ingestão energética em cerca de 270 kcal por dia em ensaio randomizado.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. A evidência é consistente, mas de curto prazo.
- *O que ainda não se sabe:* efeito sustentado da extensão do sono sobre o peso e a composição corporal.

RECOMENDAÇÃO R60

Durante intervenções destinadas a perda de peso expressiva, o sono insuficiente deve ser identificado e tratado quando possível, considerando que a restrição do sono pode reduzir a proporção de gordura perdida e aumentar a perda de massa magra.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de restrição de sono durante restrição calórica[476,477].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* redução de cerca de 55% da gordura perdida com restrição do sono em ensaio de curta duração.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. Os estudos são pequenos e de curta duração.
- *O que ainda não se sabe:* efeito do sono sobre a preservação muscular durante a farmacoterapia de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R61

A regularidade do sono e o alinhamento entre sono, refeições e atividade devem ser considerados no plano terapêutico, com adaptação das estratégias em pessoas que trabalham em turnos, sem tentar modificar arbitrariamente o cronotipo biológico.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de estudos observacionais sobre jet lag social, cronotipo e trabalho em turnos[479–482].

- *Convergência:* concordante quanto à associação; baixa certeza causal.
- *Magnitude:* associações modestas com IMC, gordura corporal e circunferência abdominal, com heterogeneidade elevada.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* limitada. A evidência é predominantemente observacional.
- *O que ainda não se sabe:* efeito de intervenções sobre a regularidade circadiana na perda e na manutenção do peso.

RECOMENDAÇÃO R62

Pessoas com obesidade e apneia obstrutiva do sono devem receber tratamento específico da apneia e tratamento da obesidade de forma integrada. A pressão positiva não deve ser suspensa sem reavaliação objetiva do sono após a redução de peso.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* estudo epidemiológico brasileiro; coorte populacional; ensaios randomizados de intervenção no estilo de vida e de farmacoterapia; metanálise sobre pressão positiva e peso; orientação de sociedade de medicina do sono[28,256,483–486].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* reduções clinicamente relevantes do índice de apneia-hipopneia com perda de peso intensiva e com farmacoterapia de alta eficácia.
- *Segurança e experiência acumulada:* a suspensão da pressão positiva sem reavaliação expõe a pessoa a apneia não tratada.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado a avançado (polissonografia, pressão positiva, farmacoterapia).
- *Condição regulatória:* conforme cada intervenção; detalhada no capítulo 10.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* frequência ideal de reavaliação do sono após perdas de peso de grande magnitude.

RECOMENDAÇÃO R63

A síndrome de hipoventilação da obesidade deve ser investigada em pessoas com obesidade e sinais sugestivos, e manejada segundo a diretriz específica, com pressão positiva e perda de peso sustentada.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretriz da American Thoracic Society baseada em revisão sistemática[487].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* condição de alta morbimortalidade, com benefício da pressão positiva e da perda de peso.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável com tratamento adequado.
- *Acesso e custo:* cuidado avançado.
- *Condição regulatória:* não se aplica.

- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. Parte da evidência sobre o manejo é de baixa certeza.
- *O que ainda não se sabe:* magnitude de perda de peso necessária para a resolução da hipoventilação.

RECOMENDAÇÃO R64

A insônia crônica deve ser tratada como condição própria. A terapia cognitivo-comportamental para insônia é recomendada como tratamento de primeira linha, e a higiene do sono isolada não deve ser apresentada como tratamento suficiente.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretrizes da American Academy of Sleep Medicine baseadas em revisão sistemática; metanálise sobre obesidade e insônia[488–490].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* melhora clinicamente relevante dos desfechos de sono com a terapia cognitivo-comportamental para insônia.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado; o formato digital e a telemedicina ampliam o acesso.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* efeito do tratamento da insônia sobre a perda e a manutenção do peso.

RECOMENDAÇÃO R65

A saúde mental deve ser avaliada clinicamente quando houver sintomas ou fatores de risco, incluindo depressão, ansiedade, transtornos alimentares, déficit de atenção, uso de substâncias e risco de suicídio, sem pressupor psicopatologia pela presença de obesidade. Cada diagnóstico deve seguir critérios próprios e não ser inferido de dificuldade de adesão ou de impulsividade alimentar.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de estudos longitudinais; diretrizes psiquiátricas; critérios diagnósticos estabelecidos[159,466,468,469,496].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* relação bidirecional entre obesidade e depressão, com aumento de cerca de 55% a 58% no risco em cada direção.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos; evita diagnósticos indevidos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial para a avaliação inicial; ampliado para a avaliação especializada.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* modelos integrados de cuidado mais eficazes para pessoas com obesidade e transtornos mentais.

RECOMENDAÇÃO R66

Na escolha de psicofármacos, o potencial de ganho de peso e de alterações metabólicas deve ser considerado quando existirem opções de eficácia psiquiátrica equivalente, sem comprometer a estabilidade da condição mental. Pessoas em uso de antipsicóticos de maior risco metabólico

devem ter peso, adiposidade e parâmetros metabólicos monitorados.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* estudo comparativo de grande porte; metanálises e metanálise em rede; metanálises de intervenções para o ganho de peso por antipsicóticos[287,491–494].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* diferenças de ganho de peso clinicamente relevantes entre antidepressivos e entre antipsicóticos.
- *Segurança e experiência acumulada:* a troca de psicofármaco sem avaliação psiquiátrica expõe a risco de descompensação.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* conforme cada medicamento; detalhada no capítulo 10.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* efeito metabólico comparativo de longo prazo em diferentes subgrupos e estratégia preventiva ideal.

RECOMENDAÇÃO R67

Nas pessoas em tratamento farmacológico da obesidade, inclusive com agonistas do receptor de GLP-1, o humor e a ideação suicida devem ser monitorados, com atenção especial às que têm história psiquiátrica. A presença de condição psiquiátrica não constitui contraindicação genérica a esse tratamento. Esse acompanhamento integra o cuidado clínico e não implica relação causal demonstrada entre os agonistas do receptor de GLP-1 e a ideação ou o comportamento suicida.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* avaliações das agências reguladoras dos Estados Unidos e da Europa, incluindo metanálise de 91 ensaios controlados por placebo; análise post hoc de ensaios randomizados; grandes coortes[501–505].
- *Convergência:* concordante quanto à ausência de relação causal demonstrada.
- *Magnitude:* sem aumento de ideação ou comportamento suicida em metanálise de 91 ensaios e em coorte de cerca de 2,2 milhões de pessoas; sem aumento de depressão nos ensaios com semaglutida; sem aumento do risco de morte por suicídio em coorte nacional.
- *Segurança e experiência acumulada:* farmacovigilância contínua; não se pode excluir risco pequeno para eventos raros.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* nos Estados Unidos, retirada da advertência sobre ideação e comportamento suicida das bulas dos agonistas do receptor de GLP-1 para obesidade em 2026; na Europa, sem alteração das informações dos produtos.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta quanto à ausência de risco aumentado na população estudada; moderada para pessoas com transtornos mentais graves, que foram excluídas da maior parte dos ensaios.
- *O que ainda não se sabe:* segurança psiquiátrica em pessoas com transtornos mentais graves ou história de tentativa de suicídio.

RECOMENDAÇÃO R68

O acompanhamento de longo prazo deve incluir o sono, a saúde mental, o uso de álcool e tabaco, o

> comportamento alimentar e a qualidade de vida, mesmo quando a adiposidade e as complicações metabólicas estiverem controladas ou em remissão, com atenção especial ao uso de álcool e ao risco de suicídio após a cirurgia metabólica e bariátrica.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* estudos longitudinais; metanálises sobre qualidade de vida e sobre suicídio após cirurgia; coorte prospectiva sobre uso de álcool após cirurgia; metanálise sobre ganho de peso após cessação do tabagismo[506,507,509,510,512].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* aumento do transtorno por uso de álcool após o bypass gástrico; ganho médio de 4 a 5 kg após a cessação do tabagismo; risco aumentado de suicídio e de autolesão após a cirurgia em estudos observacionais.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para o acompanhamento longitudinal; moderada para a frequência ideal.
- *O que ainda não se sabe:* modelo ideal de acompanhamento integrado de longo prazo após grandes perdas de peso.

CAPÍTULO 10

FARMACOTERAPIA

10.1 O lugar da farmacoterapia no tratamento da obesidade

A farmacoterapia é uma das modalidades fundamentais do tratamento da obesidade. Atua sobre mecanismos biológicos da doença: regulação da fome, da saciação e da saciedade, recompensa alimentar, esvaziamento gástrico, gasto energético e metabolismo. São componentes que a intervenção sobre o estilo de vida, isoladamente, frequentemente não consegue modificar de forma sustentada, em razão das adaptações fisiológicas que se opõem à perda de peso[2,34].

Uma doença subdiagnosticada e subtratada. Apesar da eficácia e da segurança demonstradas, os medicamentos para obesidade permanecem subutilizados. A intervenção sobre o estilo de vida é o alicerce do tratamento, mas a maior parte das pessoas não consegue alcançar ou manter, apenas com ela, perda de peso clinicamente relevante no longo prazo; ainda assim, a farmacoterapia é prescrita a uma pequena parcela das pessoas elegíveis[513]. Nos Estados Unidos, entre 2,2 milhões de adultos elegíveis, apenas 1,3% receberam medicamento para obesidade entre 2009 e 2015, com as prescrições concentradas em uma minoria de médicos[514], e, entre 39 milhões de adultos elegíveis, apenas 2,3% receberam semaglutida ou tirzepatida entre 2020 e 2024[515], com grandes diferenças de preço e de cobertura entre países[516]. No estudo americano ACTION, apenas 55% das pessoas com obesidade haviam recebido diagnóstico formal da doença[517]. No estudo internacional ACTION-IO, com 14.502 pessoas com obesidade e 2.785 profissionais de saúde em 11 países, passaram-se em mediana três anos entre o início da dificuldade com o peso e a primeira conversa com um profissional sobre o tema, apenas 36% das pessoas com obesidade relataram ter recebido o diagnóstico, e 68% preferiam que o profissional iniciasse essa conversa[82].

Formação profissional insuficiente: uma barreira central. O subdiagnóstico e o subtratamento não decorrem da ausência de opções terapêuticas, mas de múltiplas barreiras: reconhecimento insuficiente da doença, estigma, inércia clínica, limitações de tempo, custo, acesso e, de forma particularmente relevante, formação insuficiente dos médicos e demais profissionais de saúde para diagnosticar e tratar a obesidade. Em revisão sistemática, o ensino de obesidade mostrou-se escasso na graduação, na residência e na pós-graduação em diferentes países[518]. Nas escolas médicas americanas, a carga horária média dedicada ao tema foi de cerca de dez horas, e apenas 10% dos responsáveis consideraram seus alunos muito preparados para tratar pessoas com obesidade[42]. Em inquérito nacional com 298 diretores de programas de residência em medicina de família, 54% apontaram a formação e a experiência limitadas do próprio corpo docente como a maior barreira ao ensino do cuidado da obesidade, 76% dos programas não tinham docente certificado em medicina da obesidade, e a proporção de egressos considerados preparados caiu de 74% para 58% entre 2018 e 2022[43]. Entre médicos da atenção primária, apenas 25% identificaram corretamente os critérios de IMC para a farmacoterapia e 9,1% os critérios para a cirurgia metabólica e bariátrica, e mais da metade apontou falta de treinamento ou de conhecimento como barreira[519]. Em metanálise de estudos com profissionais de saúde, a falta de formação foi relatada como barreira por cerca de 37%[520], e os padrões de cuidado americanos consideram que essa lacuna contribui para as falhas no cuidado da obesidade[521]. No Brasil, o curso de especialização a distância Atenção Integral à Saúde das Pessoas com Sobrepeso e Obesidade, oferecido pela Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde por iniciativa do Ministério da Saúde a médicos da atenção primária, associou-se a melhora do conhecimento e das práticas autorrelatadas no cuidado de pessoas com obesidade, em avaliação antes e depois sem grupo controle[522].

A formação insuficiente reduz a confiança profissional, favorece a subutilização dos tratamentos com

evidência e mantém abordagens restritas a recomendações genéricas sobre o estilo de vida. Reconhecer a obesidade como doença crônica implica, portanto, não apenas ampliar o acesso às terapias, mas assegurar a capacitação dos médicos e dos demais profissionais envolvidos no cuidado, para que todas as modalidades de tratamento com evidência, incluindo a farmacoterapia, sejam oferecidas quando indicadas, sem exigir sucessivos insucessos prévios das intervenções comportamentais (capítulos 4 e 5). Este capítulo tem também essa função educacional: traduzir a evidência em condutas aplicáveis pelos médicos de todas as especialidades que atendem pessoas com obesidade (10.2).

A farmacoterapia é complementar ao alicerce permanente do tratamento: terapia nutricional, atividade física e exercício, intervenção comportamental e cuidado com o sono e a saúde mental (capítulos 6 a 9). Os ensaios pivotais avaliaram os medicamentos associados a intervenções sobre alimentação e atividade física, e não em substituição a elas[302,303]. A declaração da European Association for the Study of Obesity de 2026 sobre a integração do estilo de vida às terapias baseadas em incretinas reforça que a orientação nutricional, a atividade física e o treinamento resistido permanecem pilares do tratamento durante a farmacoterapia, inclusive para preservar a massa magra e manejar os eventos gastrointestinais[523]. Sua indicação não representa fracasso das demais modalidades, nem deve depender da demonstração prévia de incapacidade de perder peso sem medicamentos (R17 e R45).

A evolução das últimas décadas modificou o horizonte do tratamento. Os fármacos mais antigos produziam, em média, reduções modestas de peso. As terapias baseadas em incretinas permitem que parcela substancial das pessoas alcance perdas superiores a 15% ou 20% do peso corporal[302,303,524]. Paralelamente, ensaios com desfechos clínicos demonstraram que algumas dessas terapias reduzem eventos cardiovasculares, eventos de insuficiência cardíaca, progressão para diabetes tipo 2, gravidade da apneia obstrutiva do sono, atividade histológica da doença hepática, dor da osteoartrite de joelho e progressão da doença renal em populações específicas[23,26,28,29,31,273,275].

Evolução histórica. A farmacoterapia da obesidade percorreu longo caminho até os resultados atuais, e sua história explica parte da desconfiança que ainda cerca o tema. Diversos fármacos foram retirados do mercado por problemas de segurança identificados após a comercialização: a associação de fenfluramina com fentermina, após a descrição de valvopatia cardíaca em 1997[525]; o rimonabanto, cuja autorização foi suspensa na Europa em 2008 pela duplicação aproximada do risco de transtornos psiquiátricos[526]; a sibutramina, retirada nos Estados Unidos e na Europa após o aumento de eventos cardiovasculares não fatais no ensaio SCOUT, em pessoas com doença cardiovascular[271]; e a lorcasserina, em 2020, após sinal de aumento de neoplasias[527]. No Brasil, a ANVISA proibiu em 2011 a anfepramona, o femproporex e o mazindol e estabeleceu medidas de controle para a sibutramina[528]; a resolução foi sustada por decreto legislativo em 2014[529], a lei que autorizou esses anorexígenos sob prescrição foi promulgada em 2017[530] e foi declarada inconstitucional pelo Supremo Tribunal Federal em 2021[531].

A transformação recente veio da fisiologia das incretinas. O isolamento da exendina-4, peptídeo do veneno do lagarto Heloderma suspectum, em 1992, abriu caminho para os agonistas do receptor de GLP-1 resistentes à degradação[532], e a identificação e o desenvolvimento das terapias baseadas no GLP-1 foram reconhecidos com o prêmio Lasker de 2024[533]. Nos Estados Unidos, a semaglutida 2,4 mg foi aprovada para o tratamento crônico da obesidade em 2021, primeira aprovação desde 2014, ano da liraglutida 3,0 mg, e a tirzepatida em 2023[534,535], com perdas de peso progressivamente maiores e demonstração de benefício em desfechos clínicos (10.11 e 10.12). A lição dessa trajetória é que cada avanço exigiu avaliação rigorosa de segurança antes e depois da aprovação, critério que esta diretriz aplica igualmente às intervenções antigas e novas.

Quatro princípios orientam este capítulo.

- **A farmacoterapia não deve ser retardada quando indicada.** A intervenção sobre o estilo de vida é componente permanente, mas não etapa obrigatória prévia nem barreira de acesso.
- **A obesidade é doença crônica e recorrente.** A interrupção dos fármacos eficazes associa-se à recuperação de grande parte do peso perdido e à regressão de benefícios cardiometabólicos, o que torna o tratamento de longo prazo a regra, e não a exceção[38,39,536,537].

- **A escolha deve considerar toda a evidência disponível e a realidade da pessoa.** As terapias baseadas em incretinas, em especial a semaglutida e a tirzepatida, são as de maior eficácia e com o mais amplo conjunto de ensaios com desfechos clínicos, e devem ser consideradas preferenciais quando indicadas, acessíveis e sustentáveis (R20)[57,296,538]. Outras opções eficazes, de menor custo ou com indicações específicas, garantem que nenhuma pessoa fique sem tratamento fundamentado em evidência.
- **Toda a evidência conta, e não apenas o nível máximo das hierarquias.** A medicina baseada em evidências integra a melhor evidência disponível, a experiência clínica e os valores e preferências da pessoa, e não se restringe a revisões sistemáticas de ensaios randomizados[69]. Nas diretrizes americanas de cardiologia, cerca de um décimo das recomendações analisadas apoiava-se no nível máximo de evidência, proporção que pouco se modificou ao longo de uma década[65,91]; o dado refere-se às recomendações dessas diretrizes, e não à proporção da prática médica fundamentada em evidência. A ausência de nível máximo não equivale à ausência de benefício (capítulo 3). Por isso, fármacos, doses, esquemas de titulação e associações sustentados por evidência clínica relevante podem e devem integrar o arsenal terapêutico, ainda que não constem de outras diretrizes ou não alcancem o nível máximo das classificações tradicionais, com a força de cada recomendação expressa pelo Perfil Integrado de Evidência.

A escolha farmacológica não deve se basear exclusivamente na pergunta "qual medicamento produz maior perda média de peso?". Deve considerar:

- o objetivo clínico predominante e a magnitude de redução da adiposidade necessária;
- as complicações presentes, em especial doença cardiovascular, insuficiência cardíaca, diabetes ou pré-diabetes, doença renal, doença hepática, apneia obstrutiva do sono e osteoartrite;
- a saúde mental e o comportamento alimentar;
- os medicamentos concomitantes, inclusive os que favorecem ganho de peso;
- o planejamento reprodutivo, a idade e a reserva funcional;
- as contraindicações, a tolerabilidade e a via de administração;
- o custo, o acesso e a possibilidade de manutenção do tratamento;
- a preferência da pessoa.

A existência de um medicamento de maior eficácia média não torna inadequadas as terapias de menor eficácia. O tratamento deve maximizar o benefício líquido e a sustentabilidade para cada pessoa.

10.2 A farmacoterapia da obesidade como conhecimento transversal às especialidades médicas

A obesidade é doença sistêmica cujas repercussões ultrapassam amplamente o campo da endocrinologia e da medicina da obesidade. Os Standards of Care in Overweight and Obesity de 2026 afirmam que a obesidade está associada a mais de 200 doenças e complicações, envolvendo todos os sistemas orgânicos, por mecanismos que incluem sobrecarga mecânica, resistência à insulina, acúmulo ectópico de gordura e inflamação sistêmica[56]. Em coorte do UK Biobank com 392.541 participantes e acompanhamento mediano de 12,7 anos, a obesidade associou-se a maior risco de 27 doenças crônicas não transmissíveis, com as associações mais fortes para diabetes tipo 2, osteoartrite e hipertensão, e a hipertensão e a doença cardiovascular funcionaram como pontos centrais na progressão da multimorbidade[56,539]. Em estudo multicoorte, a obesidade associou-se a 21 doenças e a razão de risco de cerca de 12 para multimorbidade complexa, com quatro ou mais doenças relacionadas[540], e, em revisão sistemática e metanálise de 43 estudos com 969.130 participantes, as análises longitudinais mostraram risco de multimorbidade 1,32 vez maior com sobrepeso e 1,93 vez maior com obesidade, em comparação com o IMC normal, e 1,75 vez maior na comparação entre obesidade e ausência de obesidade, com relação dose-resposta linear de aproximadamente 35% de

aumento do risco a cada 5 kg/m² de IMC[541]. Outra metanálise de estudos longitudinais encontrou riscos de 1,26 com sobrepeso e 1,99 com obesidade, com direção consistente entre os estudos[542]. A adiposidade é também fator de risco reconhecido para câncer: a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer identificou evidência suficiente para 13 localizações[543], e coorte sueca com 4,1 milhões de pessoas associou o IMC a dezenas de formas e subtipos de câncer[15]. Essa associação é epidemiológica; não há ensaio demonstrando que medicamentos para obesidade reduzam a incidência de câncer.

Essas evidências demonstram que o reconhecimento e o tratamento da obesidade não podem ser entendidos como atribuições restritas a uma única especialidade médica. Cardiologistas, endocrinologistas, clínicos, médicos de família, nefrologistas, pneumologistas, hepatologistas, gastroenterologistas, ortopedistas, fisiatras, ginecologistas, especialistas em reprodução, psiquiatras, neurologistas, geriatras, oncologistas, cirurgiões e outros especialistas assistem regularmente pessoas nas quais a obesidade participa da gênese, da progressão ou do prognóstico da doença que motivou a consulta. Os fundamentos da ciência e da medicina da obesidade constituem, portanto, conhecimento transversal à prática médica. Os próprios Standards of Care orientam o envolvimento de outras especialidades e afirmam que a obesidade pode ser diagnosticada e tratada na atenção primária[56]. A evidência apresentada neste capítulo alcança diretamente diversas áreas:

- **Cardiologia:** redução de eventos cardiovasculares maiores com semaglutida em pessoas com doença cardiovascular aterosclerótica e redução de eventos de insuficiência cardíaca com tirzepatida na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (10.11, 10.12 e 10.28).
- **Pneumologia e medicina do sono:** redução do índice de apneia-hipopneia na apneia obstrutiva do sono (10.12).
- **Hepatologia e gastroenterologia:** resolução da esteato-hepatite e melhora da fibrose (10.11 e 10.12).
- **Nefrologia:** redução de desfechos renais em pessoas com diabetes tipo 2 e doença renal crônica (10.11).
- **Ortopedia, reumatologia e fisiatria:** melhora da dor e da função na osteoartrite de joelho (10.11 e 10.13).
- **Psiquiatria e neurologia:** psicofármacos e anticonvulsivantes que modificam substancialmente o peso e o metabolismo, e tratamento do ganho de peso induzido por antipsicóticos (10.24 e 10.25).
- **Ginecologia e medicina reprodutiva:** planejamento reprodutivo, contracepção e gestação durante a farmacoterapia (10.32).
- **Clínica médica, medicina de família e geriatria:** prevenção da progressão do pré-diabetes para diabetes tipo 2 e cuidados específicos em pessoas idosas (10.11, 10.12 e 10.30).
- **Pediatria:** capítulo 14.

Isso não significa que todo médico deva utilizar todas as modalidades farmacológicas independentemente de sua formação, experiência ou contexto assistencial. Significa que todo médico que cuida de pessoas com doenças relacionadas à obesidade deve ter conhecimento suficiente para:

- reconhecer a obesidade e o excesso de adiposidade clinicamente relevante;
- compreender a contribuição da adiposidade para a doença que está tratando;
- conhecer os princípios fundamentais das opções terapêuticas;
- identificar, entre os medicamentos de sua própria especialidade, os que favorecem ganho de peso e suas alternativas (10.24 e Quadro 10.4);
- reconhecer quando o tratamento da obesidade pode melhorar uma complicação de sua área;
- iniciar o tratamento quando tiver competência e condições para fazê-lo, ou integrar e encaminhar o cuidado quando necessário.

Essa transversalidade tornou-se ainda mais relevante com farmacoterapias capazes de produzir benefícios específicos sobre determinadas complicações. A escolha do medicamento pode hoje ser influenciada pela presença de doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca, apneia obstrutiva do sono, doença hepática metabólica, diabetes, risco de progressão para diabetes, osteoartrite e outras condições com evidência específica (10.28). Em determinadas circunstâncias, tratar a obesidade constitui simultaneamente parte do tratamento da doença cardiovascular, respiratória, metabólica, hepática, musculoesquelética ou de outra complicação associada. O objetivo desta diretriz é oferecer uma base comum de ciência da obesidade utilizável pelas diferentes especialidades, preservando os limites de competência profissional e a necessidade de cuidado multidisciplinar quando indicado.

10.3 Indicações e critérios regulatórios

Critérios regulatórios. Para a maior parte dos fármacos aprovados para obesidade, as agências regulatórias autorizam o uso em adultos com IMC de 30 kg/m² ou mais, ou de 27 kg/m² ou mais com pelo menos uma complicação relacionada ao peso, associado à intervenção sobre o estilo de vida[544–546]. Esses critérios correspondem às populações estudadas na maior parte dos ensaios. Há exceções relevantes:

- a sibutramina, no Brasil, é autorizada apenas a partir de IMC de 30 kg/m²[547];
- a dose de 7,2 mg da semaglutida foi aprovada no Brasil apenas para adultos com IMC de 30 kg/m² ou mais sem resposta clínica adequada após pelo menos quatro semanas na dose de 2,4 mg[548];
- a fentermina e a anfepramona, onde aprovadas, têm indicação de curto prazo[549,550];
- a setmelanotida tem indicação restrita a formas genéticas e sindrômicas específicas e, em algumas jurisdições, à obesidade hipotalâmica adquirida[546,551].

Critérios desta diretriz. O capítulo 4 mostrou que o IMC isolado não descreve adequadamente a adiposidade, sua distribuição ou a gravidade clínica, e o capítulo 5 estabeleceu que a indicação e a intensidade do tratamento devem decorrer do perfil clínico integrado (R12 e R17). A decisão farmacológica deve integrar a confirmação do excesso de adiposidade, a adiposidade central, a trajetória do peso, as complicações, o risco futuro, a funcionalidade e o benefício esperado.

Em pessoas cujo IMC está abaixo dos limiares regulatórios, mas que apresentam excesso de adiposidade central confirmado e complicações relacionadas, a farmacoterapia pode ser considerada com base na plausibilidade fisiológica, na convergência das evidências e em análises que não identificaram dependência do benefício cardiovascular em relação ao IMC basal ou à magnitude da perda de peso[20,260]. Essa extensão constitui extrapolação e, na maioria dos sistemas regulatórios, uso fora da bula, e deve ser explicitamente reconhecida como tal (R24). Em populações de ascendência asiática, pontos de corte de IMC menores são reconhecidos internacionalmente (capítulo 4). A ampliação conceitual do diagnóstico da obesidade não deve ser confundida com ampliação automática e indiscriminada da indicação farmacológica.

Tratamento de outras condições com fármacos que também reduzem o peso. O uso de agonistas do receptor de GLP-1 para reduzir eventos cardiovasculares e renais no diabetes tipo 2 segue as diretrizes da própria condição, e os critérios de IMC para obesidade não se aplicam[266,267,275].

A diretriz canadense de 2025 recomenda considerar, além do IMC, medidas de adiposidade central, como a circunferência da cintura, a relação cintura-quadril e a relação cintura-estatura, os limiares de IMC específicos por etnia e as complicações relacionadas à adiposidade na decisão de iniciar a farmacoterapia[24]. Essa orientação é coerente com o diagnóstico baseado em adiposidade e complicações adotado no capítulo 4.

10.4 Objetivos da farmacoterapia

O objetivo farmacológico não é alcançar determinado número na balança. Conforme o capítulo 5, a resposta deve ser avaliada em diferentes dimensões:

- redução da adiposidade total e central;
- redução, controle ou remissão de complicações;
- controle glicêmico, pressórico e lipídico;
- sintomas, dor, capacidade funcional e qualidade de vida;
- preservação da massa muscular, da força e da função;
- manutenção dos resultados;
- segurança e tolerabilidade.

A magnitude de perda ponderal necessária é variável. Perdas relativamente modestas podem produzir benefício substancial em determinadas condições, como a prevenção do diabetes, enquanto outras complicações, como a doença hepática com fibrose e a apneia obstrutiva do sono, frequentemente exigem reduções maiores de adiposidade para resposta clinicamente relevante[247,250]. A resposta individual deve ser comparada aos objetivos previamente estabelecidos, e não a um limiar universal. Perdas de 5% a 10% do peso já melhoram a pressão arterial, a glicemia e os lipídios e permanecem clinicamente significativas[250,251], mas não constituem teto terapêutico: com as terapias de alta eficácia, parcela substancial das pessoas alcança perdas de 15% a 20% ou mais, e algumas complicações respondem melhor a perdas maiores. Da mesma forma, a normalização do IMC não é meta obrigatória; a meta é individualizada segundo a gravidade da adiposidade, as complicações, a resposta ao tratamento e os objetivos da pessoa.

10.5 O que as diretrizes internacionais recomendam e onde esta diretriz avança

As principais diretrizes contemporâneas convergem em três pontos: a farmacoterapia é componente do tratamento de uma doença crônica; as terapias baseadas em incretinas ocupam a posição de maior eficácia; e o tratamento deve, em regra, ser mantido no longo prazo[24,25,53,57,58,552–557]. Divergem quanto à posição de fármacos mais antigos, aos critérios de interrupção e aos temas que abordam. O Quadro 10.1 resume as posições das diretrizes de referência.

Quadro 10.1. Posição das principais diretrizes internacionais sobre a farmacoterapia da obesidade

Diretriz	Método	Posição sobre os fármacos	Temas pouco ou não abordados
American Gastroenterological Association, 2022[58]	GRADE	Sugere semaglutida, liraglutida, fentermina-topiramato e naltrexona-bupropiona (certeza moderada) e fentermina e anfepramona (certeza baixa); sugere contra o orlistate	Tirzepatida (anterior à aprovação), medicamentos que causam ganho de peso, massa muscular
Endocrine Society, 2015[558]	GRADE	Fármacos aprovados para manutenção de longo prazo; interrupção se perda inferior a 5% em três meses	Terapias baseadas em incretinas para obesidade (anterior à aprovação); é a diretriz mais detalhada sobre medicamentos que causam ganho de peso
American Association of Clinical Endocrinology, 2025[53]	Consenso	Escolha orientada por complicação; contra produtos manipulados; aceita associações e doses de manutenção menores	Não segue método GRADE
American College of Physicians, 2026[553]	GRADE, diretriz viva	Semaglutida ou tirzepatida em primeira linha (certeza moderada); fentermina-topiramato, liraglutida e naltrexona-bupropiona como alternativas (certeza baixa)	Orlistate, fentermina isolada, associações e produtos manipulados

Diretriz	Método	Posição sobre os fármacos	Temas pouco ou não abordados
Standards of Care in Overweight and Obesity, American Diabetes Association, 2026[555]	Graduação A a E	Tirzepatida e semaglutida de alta eficácia; escolha orientada por complicação; dose de manutenção pode ser inferior à máxima; contra produtos manipulados	Metformina e setmelanotida fora do escopo
The Obesity Society, Obesity Medicine Association e Obesity Action Coalition, 2026[554]	GRADE	Recomendação forte para semaglutida, tirzepatida, naltrexona-bupropiona, setmelanotida nas formas monogênicas e manutenção da farmacoterapia na fase de manutenção; recomendação condicional para orlistate, fentermina por três meses ou mais, fentermina-topiramato e liraglutida, e para o uso orientado por apneia obstrutiva do sono, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, esteato-hepatite, osteoartrite, prevenção cardiovascular secundária e diabetes tipo 2	Associações e redução de dose; a manipulação é tratada em declaração separada da The Obesity Society[559]
Obesity Medicine Association, Obesity Algorithm 2026[556]	Consenso de especialistas	Lista orlistate, naltrexona-bupropiona, fentermina-topiramato, liraglutida, semaglutida, tirzepatida e setmelanotida; recomenda titulação lenta de todos os fármacos, exceto o orlistate	Algoritmo de acesso restrito; conteúdo integral não publicado em periódico
American College of Cardiology, 2025[557]	Consenso de especialistas	Semaglutida e tirzepatida como fármacos mais eficazes, com redução de eventos cardiovasculares maiores, sobretudo em diabetes tipo 2 e alto risco; escolha frequentemente condicionada por cobertura, disponibilidade e custo	Fármacos não incretínicos, associações
Obesity Canada, 2025[24]	Níveis de evidência	Semaglutida, tirzepatida, liraglutida, naltrexona-bupropiona, orlistate e setmelanotida; adiposidade central e limiares de IMC específicos por etnia na decisão de iniciar; titulação conforme tolerância, com reconhecimento de que doses inferiores à máxima podem bastar; tratamento de longo prazo; escolha por complicação; contra produtos não aprovados no Canadá	Declara como lacunas massa muscular, gestação, associações e período perioperatório
European Association for the Study of Obesity, 2025, com atualização viva em 2026[22,57,552,560]	GRADE, revisão sistemática e metanálise em rede	Semaglutida ou tirzepatida em primeira escolha na maior parte dos casos; na atualização de 2026, com 62 ensaios, a tirzepatida aparece acima da semaglutida para perda de peso, seguida de fentermina-topiramato, liraglutida, naltrexona-bupropiona e orlistate; escolha por complicação, com ampliação para esteato-hepatite e fibrose; a ordenação não constitui sequência de prescrição	Interrupção, titulação, gestação; doses superiores às aprovadas na Europa, como semaglutida 7,2 mg, não analisadas separadamente
Organização Mundial da Saúde, 2025[25]	GRADE	Agonistas do receptor de GLP-1 como tratamento de longo prazo, associados a intervenção comportamental	Demais fármacos
National Institute for Health and Care Excellence, 2025[129]	Avaliação de tecnologias	Critérios de elegibilidade e de interrupção por fármaco	Naltrexona-bupropiona, fentermina, medicamentos que causam ganho de peso

A análise comparativa identifica temas com evidência publicada que a maior parte dessas diretrizes não aborda ou aborda superficialmente. Esta diretriz os incorpora explicitamente:

- titulação individualizada, dose de manutenção e redução de dose (10.7 e 10.9);
- troca e sequência entre fármacos (10.9);
- associações farmacológicas e uso fora da bula com evidência (10.21 a 10.23);
- preparações magistrais e individualização de dose, com marco legal comparado entre Brasil, Estados Unidos e União Europeia (10.33);
- opções de menor custo para sistemas públicos de saúde (10.34);
- medicamentos que causam ganho de peso, em especial os psicofármacos, e o tratamento do ganho induzido por antipsicóticos (10.24 e 10.25);
- preservação da massa muscular e da saúde óssea (10.30);
- cuidados no período perioperatório, na gestação e na contracepção (10.29 e 10.32);
- condição regulatória comparada entre países (10.10).

10.6 Avaliação da resposta e resposta insuficiente

A perda de peso precoce é o principal preditor prático de resposta, e diversas diretrizes e bulas estabelecem critérios objetivos de reavaliação[58,129,558]:

- **Regra geral histórica:** a ausência de perda de pelo menos 5% do peso inicial após cerca de 12 a 16 semanas na dose de manutenção, ou na maior dose tolerada, indica resposta insuficiente e justifica reavaliar a estratégia[45,558].
- **Naltrexona-bupropiona:** a interrupção é recomendada se não houver perda de pelo menos 5% após 16 semanas. Desde 2025, a agência europeia e, desde 2026, a ANVISA recomendam reavaliação anual da relação entre benefício e risco cardiovascular, com interrupção após um ano se a perda de pelo menos 5% não tiver sido mantida, porque a segurança cardiovascular além de 12 meses ainda não está estabelecida. Um ensaio de desfecho cardiovascular está em andamento[561,562].
- **Fentermina-topiramato:** se a perda for inferior a 3% após 12 semanas na dose de 7,5/46 mg, deve-se interromper ou aumentar a dose; se for inferior a 5% após mais 12 semanas na dose de 15/92 mg, deve-se interromper, com retirada gradual[563].
- **Sibutramina:** no Brasil, a interrupção é recomendada se não houver perda de pelo menos 2 kg nas primeiras quatro semanas com 15 mg por dia, e o tratamento é limitado a dois anos[547].
- **Categorias de resposta:** o consenso da associação americana de endocrinologia clínica de 2025 classifica a perda de até 5% como resposta incompleta, de mais de 5% a menos de 15% como boa resposta e de 15% ou mais como resposta excelente, com avaliação inicial após cerca de três meses na dose de tratamento[53].

Essas regras não devem ser aplicadas mecanicamente a todos os fármacos contemporâneos. Medicamentos com titulação prolongada, como a tirzepatida e a semaglutida, podem não ter atingido a dose de manutenção após três meses de tratamento. Além disso, uma pessoa pode apresentar melhora relevante de complicações, de função ou de adiposidade central antes de atingir determinada porcentagem de perda de peso.

Antes de concluir pela resposta insuficiente, devem ser verificados:

- a dose efetivamente alcançada e o tempo em dose terapêutica;
- a adesão, as interrupções e a forma de administração;
- a tolerabilidade;
- os medicamentos concomitantes que favorecem ganho de peso;
- os fatores comportamentais, de sono e de saúde mental;
- as causas clínicas de ganho de peso.

A resposta insuficiente deve levar a uma das condutas descritas no capítulo 5: intensificar, combinar, substituir ou interromper (R23). Não responder adequadamente a um fármaco não significa não responder à farmacoterapia como modalidade.

10.7 Titulação individualizada

A titulação é componente terapêutico, e não procedimento administrativo. Os esquemas de escalonamento das bulas foram desenhados para equilibrar eficácia e tolerabilidade, principalmente gastrointestinal, e servem como referência (Quadro 10.2). A velocidade de escalonamento pode ser individualizada considerando a eficácia já alcançada, a intensidade dos eventos adversos, a idade, as comorbidades e o contexto clínico[53,58,555].

A dose máxima aprovada não deve ser interpretada como dose obrigatória. A diretriz canadense de 2025 afirma que o medicamento deve ser titulado conforme a tolerância até o efeito clínico desejado

e que algumas pessoas atingem seus objetivos com doses inferiores à máxima; a perda de peso excessiva justifica reduzir a dose ou interromper[24]. O algoritmo da Obesity Medicine Association de 2026 recomenda titulação lenta de todos os fármacos para obesidade, com exceção do orlistate[556]. A evidência disponível sustenta três observações:

- **Há relação entre dose e resposta.** No SURMOUNT-1, a perda média de peso em 72 semanas foi de 15,0%, 19,5% e 20,9% com 5, 10 e 15 mg de tirzepatida, contra 3,1% com placebo[303]. No STEP UP, a semaglutida 7,2 mg produziu perda adicional em relação à dose de 2,4 mg, com maior frequência de alguns eventos adversos, inclusive disestesia[564]. A mesma relação foi observada em pessoas com diabetes tipo 2: 9,6% com semaglutida 2,4 mg e 7,0% com 1,0 mg, contra 3,4% com placebo, no STEP 2[565]; 6,0% com liraglutida 3,0 mg e 4,7% com 1,8 mg, contra 2,0% com placebo, no SCALE Diabetes[566]. Com fentermina-topiramato, a menor dose de manutenção (3,75/23 mg) produziu perda de 5,1%, e a maior (15/92 mg), de 10,9%, contra 1,6% com placebo, no EQUIP[567]. No primeiro ensaio de liraglutida em obesidade, todas as doses entre 1,2 e 3,0 mg foram superiores ao placebo, com efeito crescente conforme a dose[568].
- **Doses intermediárias podem ser suficientes para parte das pessoas.** As doses intermediárias produziram perdas clinicamente relevantes nos ensaios: 15,0% com tirzepatida 5 mg no SURMOUNT-1[303] e 7,0% com semaglutida 1,0 mg em pessoas com diabetes tipo 2 no STEP 2[565]. A diretriz canadense reconhece que algumas pessoas atingem seus objetivos com doses inferiores à máxima[24]. Na prática clínica, por outro lado, doses de manutenção mais altas associaram-se a maior probabilidade de perda de pelo menos 10%[569], o que reforça que a dose deve ser definida pela resposta individual, e não por regra fixa em qualquer direção.
- **A dose de manutenção pode ser menor que a dose de indução.** No SURMOUNT-MAINTAIN, após 60 semanas na maior dose tolerada de tirzepatida, a manutenção com 5 mg preservou parte importante da perda de peso, embora menos que a manutenção da dose máxima, e ambas foram superiores ao placebo[570].

A titulação deve evitar dois extremos: a subtitulação persistente, em que a exposição permanece insuficiente apesar de resposta inadequada, e o escalonamento automático, em que a dose é aumentada mesmo quando o objetivo clínico já foi atingido. O princípio farmacológico é utilizar a menor exposição capaz de produzir o benefício clínico necessário com segurança e tolerabilidade aceitáveis. O escalonamento mais lento pode ser útil diante de intolerância ou de maior vulnerabilidade, sem substituir os esquemas estudados para cada medicamento.

A intolerância à progressão de dose pode justificar permanecer mais tempo na dose atual, retardar o novo aumento, retornar temporariamente à dose anterior, revisar fatores agravantes ou trocar de medicamento. A titulação excessivamente rápida pode transformar um tratamento potencialmente eficaz em abandono precoce. Por outro lado, a manutenção indefinida de dose sem benefício clínico gera custo sem eficácia. A intensificação até a maior dose aprovada deve ser considerada quando a resposta for insuficiente e a tolerabilidade adequada.

Variabilidade individual da resposta. Em todos os ensaios, a média esconde ampla dispersão: em uma mesma dose, parte das pessoas perde muito mais que a média e parte perde pouco. Por isso, a dose de cada pessoa é definida pela resposta e pela tolerância observadas, e não apenas pela média dos ensaios. Essa variabilidade justifica as três regras práticas desta seção: escalonar enquanto houver benefício adicional esperado e tolerância adequada; manter a menor dose que preserve o resultado clínico; e reavaliar periodicamente.

Esquemas de titulação diferentes dos aprovados em bula constituem uso fora da bula e devem ser registrados como tal. A individualização de dose por meio de apresentações industrializadas e por meio de manipulação magistral regulamentada é tratada na seção 10.33.

Quadro 10.2. Fármacos aprovados para obesidade: mecanismo, administração, esquema de referência e eficácia nos ensaios pivotais

Fármaco	Mecanismo e via	Esquema de referência (conforme bula)	Perda média de peso no ensaio pivotal (fármaco versus placebo)
Semaglutida subcutânea	Agonista do receptor de GLP-1; injeção semanal	0,25 mg por quatro semanas, com aumentos a cada quatro semanas para 0,5; 1,0; 1,7 e 2,4 mg; 7,2 mg em pessoas selecionadas	14,9% versus 2,4% em 68 semanas (STEP 1)[302]; 18,7% com 7,2 mg versus 15,6% com 2,4 mg em 72 semanas (STEP UP)[564]
Semaglutida oral 25 mg	Agonista do receptor de GLP-1; comprimido diário	Escalonamento conforme a bula do país, com regras específicas de administração em jejum	13,6% versus 2,2% em 64 semanas (OASIS 4)[571]
Tirzepatida	Agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1; injeção semanal	2,5 mg por quatro semanas, com aumentos de 2,5 mg a cada quatro semanas; manutenção com 5, 10 ou 15 mg	15,0%, 19,5% e 20,9% (5, 10 e 15 mg) versus 3,1% em 72 semanas (SURMOUNT-1)[303]
Liraglutida 3,0 mg	Agonista do receptor de GLP-1; injeção diária	0,6 mg por dia, com aumentos semanais de 0,6 mg até 3,0 mg	8,4 kg versus 2,8 kg em 56 semanas (SCALE)[572]
Orforglipron	Agonista não peptídico do receptor de GLP-1; comprimido diário	Escalonamento conforme a bula	7,5%, 8,4% e 11,2% (6, 12 e 36 mg) versus 2,1% em 72 semanas (ATTAIN-1)[573]
Naltrexona--bupropiona	Antagonista opioide e inibidor da recaptação de dopamina e noradrenalina; comprimidos	8/90 mg pela manhã na primeira semana, com aumento semanal até 32/360 mg por dia em duas tomadas	6,1% versus 1,3% em 56 semanas (COR-I)[297]
Fentermina--topiramato de liberação prolongada	Simpatomimético e anticonvulsivante; cápsula diária	3,75/23 mg por 14 dias, depois 7,5/46 mg; possibilidade de 11,25/69 mg e 15/92 mg	7,8% e 9,8% (7,5/46 e 15/92 mg) versus 1,2% em 56 semanas (CONQUER)[574]
Orlistate	Inibidor das lipases gastrointestinais; cápsulas	120 mg com as principais refeições que contenham gordura	5,8 kg versus 3,0 kg em quatro anos (XENDOS)[263]
Sibutramina	Inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina; cápsula diária	10 mg por dia, podendo chegar a 15 mg por dia	Perda moderada; ver 10.17
Fentermina	Simpatomimético; uso de curto prazo onde aprovada	Dose única diária conforme a bula	Ver 10.18
Setmelanotida	Agonista do receptor MC4R; injeção diária	Conforme a bula, apenas nas formas genéticas e sindrômicas aprovadas	Perda de pelo menos 10% em 80% das pessoas com deficiência de POMC e em 45% com deficiência de LEPR[575]

Nota: as comparações entre linhas do quadro são indiretas, porque os ensaios diferem em população, duração, intervenção associada e análise estatística.

10.8 Comparação de eficácia entre fármacos

As comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela. Os ensaios diferem quanto à população, à presença de diabetes, à intensidade da intervenção comportamental, à duração, às doses, ao tratamento dos dados após o abandono e ao estimando estatístico. As metanálises em rede estimam diferenças relativas quando não há comparações diretas, mas não substituem os ensaios comparativos.

Comparação direta entre tirzepatida e semaglutida. No SURMOUNT-5, ensaio randomizado aberto com 751 adultos com obesidade sem diabetes, a tirzepatida, na maior dose tolerada, produziu perda média de 20,2% do peso em 72 semanas, contra 13,7% com semaglutida, com maior redução da circunferência da cintura e menor interrupção por eventos gastrointestinais[524]. No STEP 8, a semaglutida 2,4 mg semanal produziu perda de 15,8% em 68 semanas, contra 6,4% com liraglutida 3,0 mg diária[576]. Em pessoas com diabetes tipo 2, no SURPASS-2, a tirzepatida 5, 10 e 15 mg reduziu o peso em 1,9, 3,6 e 5,5 kg a mais que a semaglutida 1 mg[577].

Metanálises em rede. Metanálises anteriores já haviam mostrado que nenhum fármaco melhorava todos os fatores de risco cardiometabólico[578] e que nenhum dos aprovados diferia quanto à morte

cardiovascular[579]. Em metanálise de 154 ensaios com 112.515 participantes, a semaglutida e a liraglutida associaram-se a menor risco de eventos cardiovasculares maiores, com riscos relativos de 0,83 e 0,87, e o topiramato a maior risco de depressão[580]. Em metanálise em rede publicada em 2024, a tirzepatida e a semaglutida foram os fármacos com maior redução de peso entre os avaliados[296]. Em metanálise em rede publicada em 2026, com 262 ensaios, 99.791 participantes e 19 fármacos, a semaglutida subcutânea foi o único fármaco associado a redução estatisticamente significativa da mortalidade total e do infarto do miocárdio. Esse achado foi informado predominantemente por ensaios de desfecho cardiovascular em populações de alto risco, e os autores ressaltaram que nenhum fármaco melhorou de forma convincente a qualidade de vida[538]. Portanto, o achado não demonstra superioridade universal sobre todas as demais terapias em todas as populações.

10.9 Tratamento de longo prazo, manutenção, troca e interrupção

A interrupção é seguida de recuperação do peso. Os ensaios de retirada demonstram de forma consistente o caráter crônico do tratamento:

- **STEP 4:** após 20 semanas de semaglutida, com perda média de 10,6%, os participantes que continuaram o tratamento perderam mais 7,9% até a semana 68, enquanto os transferidos para placebo recuperaram 6,9%[536].
- **Extensão do STEP 1:** um ano após a suspensão da semaglutida, os participantes haviam recuperado cerca de dois terços da perda obtida, com regressão de benefícios cardiometabólicos[38].
- **SURMOUNT-4:** após perda média de 20,9% em 36 semanas de tirzepatida, os participantes transferidos para placebo recuperaram em média 14,0% do peso até a semana 88, enquanto os que continuaram perderam mais 5,5%[39].
- **Metanálise de 2026:** em 37 estudos com 9.341 participantes, a suspensão dos medicamentos para controle do peso foi seguida de recuperação média de 0,4 kg por mês, com retorno projetado ao peso inicial em cerca de 1,7 ano e dos marcadores cardiometabólicos em cerca de 1,4 ano, mais rápida que após programas comportamentais[537].

Regulação homeostática do peso e platô. O peso corporal não é regulado exclusivamente por decisão consciente, mas também não deve ser descrito como um ponto numérico fixo que o hipotálamo simplesmente defende. A perda de peso desencadeia respostas compensatórias, como alterações persistentes de hormônios que regulam o apetite, aumento da fome e, em algumas pessoas, redução adaptativa do gasto energético, de magnitude variável[2,34]. À medida que o peso diminui, o gasto energético também diminui, e a perda tende a desacelerar até um novo equilíbrio entre a intensidade da intervenção e essas respostas[306]. Por isso, o platô não deve ser interpretado automaticamente como falha terapêutica nem atribuído genericamente à dessensibilização do medicamento. Diante da estabilização, devem ser avaliados a adesão, a dose, a tolerabilidade, a resposta clínica, a composição corporal, o comportamento alimentar e os medicamentos concomitantes, e consideradas a manutenção, a intensificação, a troca ou a associação. Não há evidência para o uso de hormônios, vitaminas ou micronutrientes com a finalidade de modificar um ponto de ajuste do peso (capítulo 11).

A farmacoterapia pode controlar a obesidade e suas complicações, mas não elimina a predisposição biológica à recorrência; por isso, a obtenção do resultado não deve ser confundida com cura. A recuperação de peso após a suspensão não deve ser interpretada como dependência, falha ou comportamento inadequado. É compatível com o retorno dos mecanismos biológicos da doença após a retirada de um tratamento eficaz. Quando o fármaco é eficaz, seguro, tolerado e sustentável, a continuidade de longo prazo deve ser considerada, e a obtenção da meta de peso não constitui, por si só, indicação de suspensão.

Recuperação do peso não é "efeito rebote". É frequente a crença de que a suspensão dos medicamentos para obesidade provocaria um "efeito rebote", isto é, retorno rápido a peso superior ao de antes do tratamento. Os dados disponíveis não sustentam essa crença. Nos ensaios de retirada, o peso recuperado

após a suspensão tendeu ao ponto de partida, e os participantes ainda se encontravam, em média, abaixo do peso inicial ao fim do seguimento[38,39]. Na metanálise de 2026, a recuperação projetou retorno ao peso inicial em cerca de 1,5 a 2 anos, sem demonstração de que, em média, o ultrapasse[537]. A mesma metanálise mostrou, porém, que a recuperação é mais rápida do que após programas exclusivamente comportamentais, o que reforça a necessidade de planejar a manutenção[537].

Esse comportamento é o esperado de uma doença crônica quando o tratamento eficaz é retirado, e não demonstra ineficácia do medicamento: o efeito existe enquanto o tratamento é mantido[1,2]. O raciocínio é o mesmo aplicado a outras doenças crônicas, como a hipertensão arterial e o diabetes tipo 2, em que a interrupção do tratamento é seguida do retorno da pressão arterial e da glicemia aos valores anteriores. A orientação ao paciente deve desfazer a ideia de que "o remédio não funciona porque, se parar, engorda tudo de novo": o aumento da fome e a tendência à recuperação do peso após a suspensão refletem o retorno dos mecanismos biológicos da doença, influenciados também pela manutenção ou não das mudanças no estilo de vida, que deve ser estimulada durante e após qualquer modalidade de tratamento.

Persistência na prática clínica. Parcela substancial das pessoas interrompe o tratamento. Em coorte de 125.474 adultos nos Estados Unidos, 64,8% dos que não tinham diabetes interromperam os agonistas do receptor de GLP-1 em um ano, e apenas cerca de um terço reiniciou o tratamento no ano seguinte[295]. Em outras coortes, a interrupção precoce associou-se a perdas de peso significativamente menores em um ano[569,581,582]. Custo, cobertura, eventos adversos e falta do medicamento estão entre os principais motivos[41].

Estratégias de manutenção com evidência. Três estratégias foram avaliadas em ensaios randomizados:

- **Manter a dose eficaz:** é a estratégia com maior preservação da perda de peso[39,570].
- **Reduzir a dose:** no SURMOUNT-MAINTAIN, a redução da tirzepatida para 5 mg após a fase de indução preservou parte importante da perda de peso, com recuperação média de cerca de 7% do peso em um ano, contra 15,2% com placebo[570].
- **Trocar por outro fármaco:** no ATTAIN-MAINTAIN, pessoas que haviam perdido peso com tirzepatida ou semaglutida e foram transferidas para orforglipron mantiveram proporção maior da perda que as transferidas para placebo. O estudo não incluiu grupo que continuasse a terapia injetável, o que impede concluir equivalência entre as estratégias[583].

Farmacoterapia na manutenção da perda obtida por outras intervenções e no longo prazo. Diversos ensaios avaliaram fármacos iniciados após perda de peso obtida com dieta ou mantidos por dois anos:

- **SCALE Maintenance:** após perda de pelo menos 5% com dieta de baixa caloria, a liraglutida 3,0 mg produziu perda adicional de 6,2%, contra 0,2% com placebo, em 56 semanas[584].
- **Orlistate:** em ensaios de dois anos, o orlistate produziu maior perda no primeiro ano (10,2% contra 6,1% com placebo no ensaio europeu; 8,8 kg contra 5,8 kg no ensaio americano) e menor recuperação no segundo ano, cerca de metade da observada com placebo no ensaio europeu[585,586]; após dieta de muito baixa caloria, a recuperação em três anos foi de 4,6 kg com orlistate e de 7,0 kg com placebo, com menor incidência de diabetes tipo 2[587].
- **SEQUEL:** na extensão de 108 semanas do ensaio de fentermina-topiramato, a perda foi de 9,3% e 10,5% com as doses de 7,5/46 e 15/92 mg, contra 1,8% com placebo[588].

Interrupção. Não existe evidência suficiente para estabelecer uma estratégia universal de retirada. Dependendo do fármaco, a interrupção pode ser imediata, gradual por segurança farmacológica (como a do topiramato em doses altas, pelo risco de convulsões[563]), gradual por tolerabilidade, acompanhada de substituição por outra terapia ou seguida de monitoramento intensificado. A redução progressiva da dose das terapias baseadas em incretinas é estratégia biologicamente plausível, mas ainda não demonstrada em ensaios randomizados como capaz de prevenir a recuperação do peso após a suspensão completa. A interrupção deve ser acompanhada, e não entendida como alta. A intensificação

das estratégias de manutenção descritas nos capítulos 6 a 9 e o monitoramento precoce da recorrência são indispensáveis.

Limites de tempo em sistemas públicos. No Reino Unido, a avaliação de tecnologias do NICE incorporou a semaglutida ao sistema público por no máximo dois anos, em serviço especializado de manejo do peso, com consideração de interrupção se a perda for inferior a 5% após seis meses[589]. A tirzepatida foi incorporada para pessoas com IMC inicial de pelo menos 35 kg/m² e pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, com reavaliação da continuidade se a perda for inferior a 5% após seis meses na maior dose tolerada[590]. Esses critérios resultam de análise de custo-efetividade para o sistema de saúde britânico, e não de limite biológico de benefício: a interrupção associa-se à recuperação do peso, como descrito nesta seção.

10.10 Situação regulatória comparada entre países

Esta diretriz foi concebida com escopo clínico internacional, voltada às Américas e à Europa (capítulo 1). Por isso, a condição regulatória de cada fármaco é apresentada de forma comparada entre o Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA), os Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA), o Canadá (Health Canada) e a União Europeia (European Medicines Agency, EMA, e Comissão Europeia)[544–546,591]. A disponibilidade de um medicamento em um país não implica disponibilidade em outro, e a condição regulatória muda com frequência. Condição regulatória e qualidade da evidência científica são dimensões distintas e são apresentadas separadamente no Perfil Integrado de Evidência de cada recomendação.

Quadro 10.3. Situação regulatória dos fármacos para obesidade no Brasil, nos Estados Unidos, no Canadá e na União Europeia (verificação em 21 a 25 de outubro de 2026)

Fármaco	Brasil (ANVISA)	Estados Unidos (FDA)	União Europeia	Canadá (Health Canada)	Uso pediátrico para obesidade (idade mínima)
Semaglutida subcutânea	Aprovada para obesidade; indicação de redução de eventos cardiovasculares em adultos com doença cardiovascular estabelecida e sobrepeso ou obesidade aprovada em fevereiro de 2026[592]; dose de 7,2 mg aprovada pela resolução de 29 de abril de 2026, com restrições[548]	Aprovada para obesidade e para redução de risco cardiovascular; dose de 7,2 mg aprovada em março de 2026	Aprovada para obesidade; dose de 7,2 mg aprovada em fevereiro de 2026	Aprovada para obesidade desde 2021; redução do risco de infarto não fatal em adultos com doença cardiovascular estabelecida desde 2024; primeira semaglutida genérica para obesidade aprovada em junho de 2026; dose de 7,2 mg não aprovada até 25 de outubro de 2026[593--596]	≥ 12 anos no Brasil, nos Estados Unidos, no Canadá e na União Europeia[593,597]
Semaglutida oral 25 mg	Em análise desde janeiro de 2026	Aprovada em dezembro de 2025	Aprovada em julho de 2026[598]	Não aprovada para obesidade	Não aprovada
Tirzepatida	Aprovada para obesidade em junho de 2025[599]	Aprovada para obesidade e para apneia obstrutiva do sono moderada a grave em adultos com obesidade	Aprovada para obesidade	Aprovada para obesidade em 2025 e para apneia obstrutiva do sono moderada a grave em adultos com obesidade em 2026[600]	Não aprovada para obesidade; aprovada para diabetes tipo 2 a partir de 10 anos no Brasil e na União Europeia

Fármaco	Brasil (ANVISA)	Estados Unidos (FDA)	União Europeia	Canadá (Health Canada)	Uso pediátrico para obesidade (idade mínima)
Liraglutida 3,0 mg	Aprovada; versões genéricas aprovadas	Aprovada; versões genéricas disponíveis	Aprovada	Aprovada desde 2015[601]	≥ 12 anos no Brasil, nos Estados Unidos e no Canadá[601,602]; ≥ 6 anos na União Europeia desde 2025[603]
Orforglipron	Sem registro	Aprovado em abril de 2026[604]	Parecer favorável do comitê científico em 15 de outubro de 2026, decisão final pendente[605]; aprovado no Reino Unido em agosto de 2026[606]	Sem aprovação identificada	Não aprovado
Naltrexona--bupropiona	Aprovada; reavaliação anual recomendada desde 2026[562]	Aprovada	Aprovada; reavaliação anual desde 2025[561]	Aprovada desde 2018[607]	Não aprovada; uso adulto
Orlistate	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado[608]	≥ 12 anos nos Estados Unidos; uso adulto na bula brasileira e na monografia canadense; sem indicação pediátrica na informação atual do produto na União Europeia
Sibutramina	Aprovada com restrições: IMC ≥ 30 kg/m², até 15 mg por dia, até dois anos, notificação de receita B2 e termo de responsabilidade; contraindicada em doença cardiovascular[547]	Retirada do mercado em 2010	Suspensa em 2010	Retirada do mercado em 2010[609]	Contraindicada em crianças e adolescentes no Brasil[547]
Fentermina--topiramato	Sem registro	Aprovada para tratamento crônico	Autorização centralizada recusada em 2013[610]; autorizações nacionais em alguns países europeus[611]	Sem aprovação	≥ 12 anos nos Estados Unidos desde 2022[563]
Fentermina	Sem registro	Aprovada para uso de curto prazo[549]	Sem autorização centralizada	Sem produto comercializado	Não recomendada até 16 anos nos Estados Unidos[549]
Anfepramona (dietilpropiona)	Sem autorização de comercialização desde a decisão do Supremo Tribunal Federal de 2021[531]	Aprovada para uso de curto prazo[550]	Retirada por recomendação da EMA em 2022[612]	Registro cancelado após a comercialização (apresentação de 25 mg desde 2009; apresentação de liberação prolongada também cancelada); não comercializada[613]	Não estabelecido

Fármaco	Brasil (ANVISA)	Estados Unidos (FDA)	União Europeia	Canadá (Health Canada)	Uso pediátrico para obesidade (idade mínima)
Setmelanotida	Sem registro identificado	Aprovada para formas monogênicas e sindrômicas específicas e, em 2026, para obesidade hipotalâmica adquirida[551]	Aprovada para formas monogênicas e sindrômicas específicas e para obesidade hipotalâmica adquirida[614]	Aprovada para formas monogênicas e sindrômicas específicas desde 2023 e para obesidade hipotalâmica adquirida em 2026[615]	≥ 2 anos nas formas monogênicas e sindrômicas e ≥ 4 anos na obesidade hipotalâmica adquirida, nos Estados Unidos e na União Europeia; no Canadá, ≥ 6 anos nas formas monogênicas e sindrômicas e ≥ 4 anos na obesidade hipotalâmica adquirida
Lisdexanfetamina (transtorno de compulsão alimentar, não para perda de peso)	Aprovada para o transtorno de compulsão alimentar em adultos[616]	Aprovada em 2015	Sem aprovação identificada para o transtorno de compulsão alimentar em nenhum Estado-membro; indicação restrita ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; uso nessa indicação fora da bula, assim como no Reino Unido[617,618]	Aprovada em 2016[619]	Não aprovada para o transtorno de compulsão alimentar

Notas: (1) "Aprovada" refere-se à indicação para obesidade ou controle do peso em adultos, salvo especificação. (2) O femproporex e o mazindol também não têm autorização de comercialização no Brasil desde a mesma decisão judicial[531]. (3) O prescritor deve confirmar a situação vigente no país em que atua no momento da prescrição. (4) A coluna pediátrica indica apenas a condição regulatória; os ensaios em crianças e adolescentes, os critérios de indicação e o acompanhamento nessas faixas etárias são discutidos no capítulo 14. (5) O Reino Unido, fora da União Europeia, tem regulação própria e é citado separadamente quando pertinente; nos demais países das Américas e da Europa, deve ser consultada a agência reguladora nacional. (6) No Canadá, a diretriz nacional de 2025 lista seis fármacos aprovados para obesidade (liraglutida, naltrexona-bupropiona, orlistate, semaglutida, tirzepatida e setmelanotida)[591].

10.11 Semaglutida

A semaglutida é agonista do receptor de GLP-1 de ação prolongada, disponível em formulação subcutânea semanal e, em alguns países, em formulação oral diária para obesidade.

Eficácia. No STEP 1, em 1.961 adultos sem diabetes, a semaglutida 2,4 mg produziu perda média de 14,9% do peso em 68 semanas, contra 2,4% com placebo[302]. No STEP 2, em adultos com diabetes tipo 2, a perda foi de 9,6% com 2,4 mg e de 7,0% com 1,0 mg, contra 3,4% com placebo, em 68 semanas[565]. No STEP 6, em população do leste asiático, a perda foi de 13,2% com 2,4 mg e de 9,6% com 1,7 mg, contra 2,1% com placebo, com redução de 40% da área de gordura visceral com 2,4 mg[620]. No STEP 5, o efeito foi mantido por 104 semanas, com perda de 15,2% contra 2,6%[621]. Nas pessoas com obesidade e pré-diabetes do STEP 10, 81% alcançaram normoglicemia em 52 semanas, contra 14% com placebo[622]. Os ensaios com terapia comportamental intensiva associada foram discutidos no capítulo 8[455].

Desfechos clínicos. A relevância da semaglutida ultrapassou o desfecho ponderal:

- **Doença cardiovascular aterosclerótica:** no SELECT, entre 17.604 adultos com sobrepeso ou obesidade, doença cardiovascular estabelecida e sem diabetes, a semaglutida 2,4 mg reduziu o

desfecho composto de morte cardiovascular, infarto não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal de 8,0% para 6,5%, com razão de risco de 0,80[26]. Em análise do SELECT, a semaglutida reduziu em 73% a progressão para diabetes tipo 2 em cerca de três anos[623]. O benefício pode ser independente do IMC basal e da magnitude da perda de peso, embora cerca de um terço tenha sido estimado como mediado pela redução da circunferência da cintura[260]. A ANVISA aprovou essa indicação em fevereiro de 2026[592].

- **Rim:** análises do SELECT identificaram menor progressão de desfechos renais, embora o ensaio não tenha sido desenhado com desfecho renal primário[276]. Em pessoas com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, o ensaio FLOW demonstrou redução de desfechos renais maiores[275].
- **Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada:** melhora de sintomas, limitação física e distância caminhada em pessoas com e sem diabetes[27,272].
- **Osteoartrite de joelho:** redução da dor e melhora funcional[31].
- **Doença hepática:** no ESSENCE, a resolução da esteato-hepatite sem piora da fibrose ocorreu em 62,9% contra 34,3%, e a melhora da fibrose sem piora da esteato-hepatite, em 36,8% contra 22,4%[29]. Na cirrose por esteato-hepatite, ensaio de fase 2 não atingiu o desfecho primário de melhora da fibrose[624].

Dose de 7,2 mg. No STEP UP, a dose de 7,2 mg produziu perda média de 18,7% em 72 semanas, contra 15,6% com 2,4 mg e 3,9% com placebo, com mais disestesia e alguns eventos gastrointestinais[564]. A ANVISA restringiu a intensificação a adultos com IMC de 30 kg/m² ou mais sem resposta adequada após pelo menos quatro semanas na dose de 2,4 mg, ressaltando que a dose de 7,2 mg não substitui rotineiramente a dose padrão e que se deve retornar a 2,4 mg na ausência de benefício adicional ou na presença de eventos adversos[548]. Isso reforça o princípio da dose necessária, e não da dose máxima automática.

Formulação oral. No OASIS 4, a semaglutida oral 25 mg uma vez ao dia produziu perda média de 13,6% em 64 semanas, contra 2,2% com placebo, com eventos gastrointestinais em 74,0% contra 42,2%[571]. A formulação oral exige regras específicas de administração e não é automaticamente intercambiável com a injetável.

Segurança, contraindicações e monitoramento. Nos Estados Unidos, a semaglutida é contraindicada em pessoas com história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 e na hipersensibilidade grave ao fármaco[625]; no Brasil, essa história consta da bula como advertência de uso com cautela, e não como contraindicação, e na União Europeia não consta entre suas contraindicações[626,627]. Os eventos mais frequentes são gastrointestinais, com náusea em 44% contra 16% com placebo, concentrados no escalonamento. Particularidades da molécula são a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, efeito muito raro reconhecido pelas agências europeia e brasileira[628,629], e, com a dose de 7,2 mg, a disestesia em 22% e a queda de cabelo em 5,8%[625]. A semaglutida deve ser suspensa pelo menos dois meses antes de gestação planejada[625]. Contraindicações, advertências, exames e condutas estão detalhados em 10.29, e as alterações capilares e cutâneas, em 10.31.

10.12 Tirzepatida

A tirzepatida é agonista duplo dos receptores de GIP e de GLP-1, de administração semanal.

Eficácia. No SURMOUNT-1, a perda média em 72 semanas foi de 15,0%, 19,5% e 20,9% com 5, 10 e 15 mg, contra 3,1% com placebo[303]. No seguimento de 176 semanas dos participantes com pré-diabetes, a perda foi de 12,3%, 18,7% e 19,7%, contra 1,3%, e a progressão para diabetes tipo 2 ocorreu em 1,3% contra 13,3%, uma redução de risco de cerca de 93% durante o tratamento[23]. No SURMOUNT-2, em adultos com obesidade e diabetes tipo 2, a perda foi de 12,8% com 10 mg e de 14,7% com 15 mg, contra 3,2% com placebo, em 72 semanas[630]. Na comparação direta com a semaglutida, a tirzepatida produziu maior perda de peso (20,2% contra 13,7%)[524]. No SURMOUNT-3, foi avaliada após intervenção intensiva no estilo de vida, com perdas adicionais expressivas[456].

Manutenção. No SURMOUNT-4, a continuidade do tratamento ampliou a perda, enquanto a troca por placebo levou à recuperação de grande parte do peso[39]. No SURMOUNT-MAINTAIN, a manutenção com dose menor preservou parte importante da perda (10.9)[570].

Desfechos clínicos.

- **Apneia obstrutiva do sono:** nos ensaios SURMOUNT-OSA, a tirzepatida reduziu substancialmente o índice de apneia-hipopneia e o peso em adultos com obesidade e apneia moderada a grave, com e sem pressão positiva[28]. É a única terapia com aprovação regulatória específica para essa condição nos Estados Unidos.
- **Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada:** no SUMMIT, com 731 participantes com obesidade, o desfecho composto de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca ocorreu em 9,9% contra 15,3%, com razão de risco de 0,62, além de melhora dos sintomas[273].
- **Doença hepática:** no SYNERGY-NASH, ensaio de fase 2 com 190 participantes, a resolução da esteato-hepatite sem piora da fibrose ocorreu em 44% a 62% conforme a dose, contra 10% com placebo[30]. Por se tratar de fase 2, o resultado não deve ser extrapolado como indicação regulatória.

Segurança, contraindicações e monitoramento. As contraindicações da tirzepatida são as mesmas da semaglutida[631]. Particularidades da molécula são a redução da absorção dos contraceptivos orais, que exige método não oral ou associação de método de barreira por quatro semanas após o início e após cada aumento de dose, e a suspensão pelo menos um mês antes de gestação planejada[632]; a elevação assintomática de lipase, amilase e calcitonina, que não indica doença por si[632,633]; a queda de cabelo, em 7,1% das mulheres e 0,5% dos homens; e a hipotensão, em 1,6% contra 0,1% com placebo, mais frequente com anti-hipertensivos[631]. Os detalhes estão em 10.29 e 10.31.

10.13 Liraglutida

A liraglutida é agonista do receptor de GLP-1 de administração diária. No SCALE, a dose de 3,0 mg produziu perda média de 8,4 kg em 56 semanas, contra 2,8 kg com placebo; 63,2% atingiram perda de pelo menos 5% e 33,1%, de mais de 10%[572]. No seguimento de três anos de participantes com pré-diabetes, o diabetes tipo 2 foi diagnosticado em 2% contra 6%, com perda de 6,1% contra 1,9%[634]. Em dois anos, a liraglutida 2,4 a 3,0 mg produziu 3,0 kg a mais de perda que o orlistate[635]. Em adultos com diabetes tipo 2, no SCALE Diabetes, a perda foi de 6,0% com 3,0 mg e de 4,7% com 1,8 mg, contra 2,0% com placebo[566]. No SCALE Maintenance, iniciada após perda obtida com dieta, a liraglutida produziu perda adicional (10.9)[584]. Na osteoartrite de joelho, após perda de peso obtida com dieta, a liraglutida manteve a perda (diferença de 3,9 kg em relação ao placebo em 52 semanas), sem diferença na dor[636]. No LEAN, ensaio de fase 2, a liraglutida 1,8 mg resolveu a esteato-hepatite em 39% contra 9% com placebo[637]. Em análise conjunta de cinco ensaios do programa SCALE, com 5.908 participantes, não houve excesso de eventos cardiovasculares maiores, mas o número de eventos foi pequeno e a análise não permite concluir benefício cardiovascular[638].

Sua eficácia ponderal média é inferior à da semaglutida 2,4 mg e da tirzepatida, mas a liraglutida permanece opção relevante:

- tem ampla experiência clínica e longo acompanhamento após a comercialização;
- tem indicação aprovada também em adolescentes;
- está disponível em versões genéricas no Brasil, o que reduz o custo e amplia o acesso.

10.14 Orforglipron

O orforglipron é agonista não peptídico do receptor de GLP-1, administrado por via oral uma vez ao dia, sem as restrições de jejum da semaglutida oral.

- **ATTAIN-1:** em 3.127 adultos com obesidade ou sobrepeso com complicação, sem diabetes, reduziu o peso em 7,5%, 8,4% e 11,2% com as doses de 6, 12 e 36 mg, contra 2,1% com placebo, em 72 semanas, com eventos adversos predominantemente gastrointestinais, semelhantes aos da classe[573].
- **ATTAIN-2:** em adultos com excesso de peso e diabetes tipo 2, a perda foi de 5,5%, 7,8% e 10,5% com 6, 12 e 36 mg, contra 2,2% com placebo, em 72 semanas, com melhora glicêmica[639].
- **ATTAIN-MAINTAIN:** após perda de peso com tirzepatida ou semaglutida, a transição para orforglipron manteve 74,7% e 79,3% da perda prévia, contra 49,2% e 37,6% com placebo, respectivamente[583].

O orforglipron foi aprovado nos Estados Unidos em abril de 2026 e no Reino Unido em agosto de 2026, recebeu parecer favorável do comitê científico da agência europeia em outubro de 2026 e não tem registro no Brasil na data desta versão (Quadro 10.3). A formulação oral sem exigência de jejum e o potencial uso na manutenção após terapias injetáveis são suas características distintivas. Ainda não há ensaio com desfechos cardiovasculares concluído.

10.15 Naltrexona-bupropiona

A associação atua sobre o sistema da pró-opiomelanocortina hipotalâmica e sobre os circuitos de recompensa relacionados à ingestão alimentar. No COR-I, a dose de 32/360 mg produziu perda média de 6,1% em 56 semanas, contra 1,3% com placebo; 48% atingiram perda de pelo menos 5%, contra 16%[297]. Resultados concordantes foram obtidos no COR-II, com 6,4% contra 1,2%[640]; no COR-BMOD, associado a modificação comportamental intensiva, com 9,3% contra 5,1%[641]; e no COR-Diabetes, em pessoas com diabetes tipo 2, com 5,0% contra 1,8% e redução da hemoglobina glicada de 0,6 contra 0,1 ponto percentual[642].

Pode ser particularmente útil quando o desejo alimentar e a recompensa participam do quadro, ou quando há tabagismo ou sintomas depressivos que se beneficiariam da bupropiona, embora não exista evidência suficiente para selecioná-la rotineiramente apenas com base em um fenótipo de comportamento alimentar (10.27).

A associação exige atenção especial:

- é contraindicada em hipertensão não controlada, transtorno convulsivo ou história de convulsão, bulimia ou anorexia nervosa, uso crônico de opioides e interrupção abrupta de álcool, benzodiazepínicos ou anticonvulsivantes;
- a naltrexona bloqueia os receptores opioides, pode precipitar abstinência em pessoas dependentes de opioides e reduz a eficácia da analgesia opioide, o que exige planejamento antes de procedimentos;
- a bupropiona tem advertências próprias quanto ao limiar convulsivo, à saúde mental e às interações medicamentosas;
- desde 2025 na Europa e desde 2026 no Brasil, recomenda-se reavaliação anual da relação entre benefício e risco cardiovascular, com interrupção após um ano se a perda de pelo menos 5% não tiver sido mantida[561,562]. Essa cautela decorre em parte do ensaio LIGHT, de desfecho cardiovascular, interrompido precocemente após divulgação de análise interina; na última análise pré-especificada, com 50% dos eventos previstos, os eventos cardiovasculares maiores ocorreram em 2,0% com naltrexona-bupropiona e em 2,3% com placebo, sem diferença significativa, e os autores concluíram que a segurança cardiovascular permanecia incerta[643].

10.16 Orlistate

O orlistate inibe as lipases gastrointestinais e reduz em cerca de um terço a absorção da gordura ingerida. No XENDOS, ao longo de quatro anos, a perda foi de 5,8 kg contra 3,0 kg, e a incidência cumulativa de diabetes foi de 6,2% contra 9,0%, uma redução relativa de cerca de 37%, restrita ao subgrupo com intolerância à glicose[263]. Ensaios de dois anos demonstraram maior perda no primeiro ano e menor

recuperação no segundo[585,586], e, após dieta de muito baixa caloria, o orlistate reduziu a recuperação de peso em três anos[587]. Em pessoas com diabetes tipo 2, análise conjunta de sete ensaios, com 2.550 participantes, mostrou redução da hemoglobina glicada de 0,74 contra 0,31 ponto percentual, benefício presente mesmo com perda de peso mínima[644]. Em ensaio de 12 meses, o orlistate melhorou o peso, a cintura, o LDL-colesterol e a glicemia, sem modificar o risco cardiovascular estimado em dez anos[645].

Sua eficácia média é modesta em comparação com as terapias contemporâneas, mas tem características próprias: mecanismo periférico, ausência de ação central, longa experiência e custo menor. Os eventos adversos gastrointestinais são a principal limitação: esteatorreia, urgência fecal, flatulência com descarga e aumento do número de evacuações. Pode reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis, o que justifica orientação sobre suplementação, discutida no capítulo 11.

As diretrizes divergem quanto ao orlistate. A American Gastroenterological Association sugeriu contra seu uso, pelo benefício modesto e pela carga de eventos adversos, enquanto as diretrizes canadense e conjunta das sociedades americanas de 2026 o mantêm entre as opções[24,58,554]. Esta diretriz o considera opção de eficácia modesta cuja relação entre benefício e tolerabilidade deve ser individualizada.

10.17 Sibutramina

A sibutramina inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina e permanece disponível no Brasil sob controle especial, enquanto foi retirada dos Estados Unidos e suspensa na União Europeia em 2010 (Quadro 10.3).

Eficácia. Em metanálise de ensaios de longo prazo, a sibutramina produziu perda média de 4,2 kg a mais que o placebo, e o orlistate, de 2,9 kg[646].

Segurança cardiovascular. No SCOUT, que randomizou 9.804 pessoas de alto risco cardiovascular, das quais a maioria tinha doença cardiovascular estabelecida, o desfecho primário ocorreu em 11,4% com sibutramina e em 10,0% com placebo, com razão de risco de 1,16, impulsionado por infarto e acidente vascular cerebral não fatais, sem aumento da mortalidade[271]. Grande parte dos participantes já apresentaria contraindicação pelas regras de uso. Isso não invalida o sinal de segurança, mas deve ser considerado na interpretação.

Uso no Brasil. A norma sanitária brasileira estabelece prescrição em notificação de receita B2, com termo de responsabilidade, dose máxima de 15 mg por dia, uso apenas a partir de IMC de 30 kg/m², interrupção se não houver perda de pelo menos 2 kg em quatro semanas e duração máxima de dois anos. É contraindicada em pessoas com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, arritmias, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, hipertensão não controlada e diabetes tipo 2 com pelo menos outro fator de risco cardiovascular[547].

Onde legalmente disponível, a sibutramina pode ser considerada apenas em pessoas cuidadosamente selecionadas, sem doença cardiovascular e com pressão arterial controlada, com monitoramento da pressão e da frequência cardíaca e reavaliação precoce. Seu baixo custo pode torná-la relevante quando terapias de maior custo são inviáveis, mas a disponibilidade não justifica o uso fora das contraindicações.

10.18 Fentermina e fentermina-topiramato

Fentermina. A fentermina é simpatomimético aprovado nos Estados Unidos para uso de curto prazo e não tem registro no Brasil[549]. A evidência que sustentou sua aprovação é antiga e menos robusta que a exigida atualmente para tratamentos crônicos, mas é amplamente utilizada. Em coorte de prontuários eletrônicos com 13.972 adultos, o uso contínuo por mais de 12 meses associou-se a maior perda de peso em 24 meses, sem diferença significativa em eventos cardiovasculares ou morte, que foram raros. O desenho observacional e o pequeno número de eventos impedem considerar o achado como demonstração de segurança cardiovascular de longo prazo[647]. Em estudo de pessoas em uso prolongado de fentermina, não foram identificados abuso, dependência psicológica ou síndrome de abstinência

do tipo anfetamínico[648]. É contraindicada em doença cardiovascular, hipertensão não controlada, hipertireoidismo, glaucoma, estados de agitação, história de abuso de substâncias e uso recente de inibidores da monoaminoxidase.

Fentermina-topiramato de liberação prolongada. É uma das terapias orais mais eficazes disponíveis nos Estados Unidos. No CONQUER, as doses de 7,5/46 e 15/92 mg produziram perdas de 7,8% e 9,8% em 56 semanas, contra 1,2% com placebo, com melhora de fatores de risco cardiometabólico[574]. Em ensaio fatorial, a associação foi superior a cada componente isolado[649]. No EQUIP, em adultos com IMC de 35 kg/m² ou mais, a perda foi de 10,9% com 15/92 mg e de 5,1% com 3,75/23 mg, contra 1,6% com placebo[567], e no SEQUEL a perda foi mantida por 108 semanas[588]. Exige atenção à teratogenicidade do topiramato, com contracepção eficaz e testes de gravidez, à frequência cardíaca, aos sintomas neuropsiquiátricos e cognitivos, às parestesias, à acidose metabólica, à nefrolitíase e ao glaucoma, e a dose mais alta deve ser retirada gradualmente[563]. A agência europeia recusou a autorização centralizada em 2013, mas há autorizações nacionais em alguns países europeus[610]. Não tem registro no Brasil.

10.19 Anfepramona (dietilpropiona)

A anfepramona, também denominada dietilpropiona, permanece aprovada nos Estados Unidos como anorexígeno de uso de curto prazo, por poucas semanas[550], e por isso consta desta diretriz, destinada também a leitores de outros países. A American Gastroenterological Association sugeriu seu uso em adultos selecionados, com certeza de evidência baixa[58]. Em ensaio brasileiro randomizado e duplo-cego com 69 adultos, a anfepramona 50 mg duas vezes ao dia produziu perda média de 9,8% em seis meses, contra 3,2% com placebo, com manutenção do efeito na extensão aberta de um ano e sem diferenças relevantes na pressão arterial, no eletrocardiograma ou na avaliação psiquiátrica desse pequeno grupo selecionado[650]. O tamanho da amostra é insuficiente para demonstrar segurança cardiovascular de longo prazo. Na União Europeia, a agência recomendou a retirada em 2022; no Brasil, a substância não tem autorização de comercialização desde 2021; e, no Canadá, os registros das apresentações foram cancelados após a comercialização, e o medicamento não é atualmente comercializado (Quadro 10.3)[531,612,613].

10.20 Setmelanotida e obesidades genéticas

A setmelanotida é agonista do receptor de melanocortina 4, desenvolvido para formas genéticas de obesidade por comprometimento da via da leptina e da melanocortina. Em ensaios de fase 3, abertos e de braço único, pessoas com deficiência de pró-opiomelanocortina ou do receptor da leptina apresentaram perda de pelo menos 10% do peso em 80% e 45% dos casos, respectivamente, com redução da fome[575]. Na síndrome de Bardet-Biedl, ensaio de fase 3 randomizado e controlado por placebo, com período aberto, mostrou que 32,3% das pessoas com 12 anos ou mais atingiram perda de pelo menos 10% em 52 semanas, todas com a síndrome de Bardet-Biedl, sem resposta na síndrome de Alström, com redução da fome máxima de 30,5%[651]. Tem aprovação para essas deficiências, para a síndrome de Bardet-Biedl e, desde 2026, para a obesidade hipotalâmica adquirida nos Estados Unidos e na União Europeia, e não tem registro identificado no Brasil (Quadro 10.3)[551].

Não é tratamento da obesidade poligênica comum. Sua importância está na demonstração de que subtipos mecanísticos de obesidade podem responder de forma expressiva a terapia direcionada. Em formas genéticas, terapias convencionais como a liraglutida e a naltrexona-bupropiona também produziram perda de peso em estudo de mundo real[652]. Os critérios de suspeita e de avaliação genética estão no capítulo 4, e as populações especiais serão retomadas no capítulo 17.

10.21 Uso fora da bula: princípios

Uso fora da bula é a utilização de medicamento regularmente registrado em indicação, população, dose, frequência, apresentação ou via diferente da que consta de sua autorização regulatória[112,113]. Não se

confunde com medicamento sem registro, produto em investigação ou produto de origem irregular. Como as autorizações diferem entre países, o mesmo uso pode ser fora da bula em um país e aprovado em outro (Quadro 10.3). Uso fora da bula com evidência clínica também não se confunde com uso experimental: a associação de substâncias apenas porque parece teoricamente razoável, sem dados clínicos, pertence a outra categoria (10.23). O uso fora da bula não é sinônimo de ausência de evidência, assim como a aprovação regulatória não constitui, por si só, classificação de qualidade científica. As próprias agências reguladoras reconhecem o uso fora da bula como parte da prática médica (capítulo 3). Esta diretriz separa explicitamente três dimensões: a qualidade e a consistência da evidência, a indicação clínica e a condição regulatória.

O uso fora da bula deve considerar:

- a plausibilidade farmacológica e a evidência clínica disponível;
- a magnitude do benefício e os riscos;
- as alternativas aprovadas e a razão para não utilizá-las;
- a preferência da pessoa, com informação clara e documentação em prontuário;
- a legislação e as normas locais.

Quanto menor a evidência e maior o risco, menor deve ser a disposição para o uso fora da bula. A diretriz da Endocrine Society de 2015 sugeriu contra o uso fora da bula para perda de peso fora de pesquisa ou de centros com experiência[558], enquanto o consenso da American Association of Clinical Endocrinology de 2025 aceita opções genéricas fora da bula quando o custo é barreira[53]. Esta diretriz adota posição intermediária: o uso fora da bula com evidência de ensaios randomizados pode ser considerado, de forma individualizada e transparente.

10.22 Topiramato, metformina, bupropiona e outros fármacos com efeito sobre o peso

Topiramato isolado. Em metanálise de dez ensaios com 3.320 participantes, o topiramato produziu perda adicional média de cerca de 5,3 kg em relação ao placebo, maior com doses mais altas e tratamentos mais longos[298]. É opção fora da bula em pessoas selecionadas, especialmente quando coexistem condições em que o próprio topiramato pode ser útil, como a enxaqueca e o transtorno de compulsão alimentar (10.26). Exige atenção a parestesias, lentificação cognitiva, dificuldade de memória e de atenção, disgeusia, alterações do humor, acidose metabólica, nefrolitíase, glaucoma de ângulo fechado e teratogenicidade. Após perda de peso obtida com dieta de baixa caloria, o topiramato manteve a perda e produziu perda adicional em relação ao placebo em 44 semanas[653]. A acidose metabólica e a redução do citrato urinário explicam o risco de cálculos renais[654]. Não é intercambiável com a associação fentermina-topiramato de liberação prolongada, que tem ensaios, formulação e aprovação próprios.

Metformina. Não é aprovada para obesidade em pessoas sem diabetes. Em metanálise de ensaios randomizados, produziu redução modesta do peso e do IMC em pessoas com obesidade sem diabetes, substancialmente inferior à das terapias aprovadas[299]. No seguimento de 15 anos do Diabetes Prevention Program, entre os que haviam perdido pelo menos 5% no primeiro ano, a perda mantida foi de 6,2% com metformina, contra 3,7% com intervenção no estilo de vida e 2,8% com placebo, embora menos pessoas tenham alcançado essa perda inicial com metformina[655]; em seguimento de 21 anos, a metformina não reduziu eventos cardiovasculares maiores[656]. Tem relevância especial quando coexistem pré-diabetes de maior risco, síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP) em contextos específicos ou ganho de peso induzido por antipsicóticos (10.25). Sua eficácia modesta não significa ausência de valor clínico quando o custo, o acesso, a indicação concomitante e a segurança favorecem seu uso.

Bupropiona isolada. É antidepressivo e auxiliar na cessação do tabagismo com perfil ponderal mais favorável que o de outros antidepressivos. Em ensaio de 26 semanas com pessoas com obesidade e sintomas depressivos, produziu perda de 4,6% contra 1,8% com placebo[286]. Em grande coorte, foi o

antidepressivo com menor ganho de peso[491]. Seu uso isolado para obesidade é fora da bula. Quando há indicação psiquiátrica, seu perfil ponderal pode contribuir para a escolha.

Fluoxetina. Revisão sistemática da Cochrane identificou perda de peso modesta e predominantemente de curto prazo, com incerteza sobre a sustentabilidade e o balanço entre benefício e risco em pessoas sem indicação psiquiátrica[657]. Não é recomendada como farmacoterapia da obesidade.

Zonisamida. Em ensaio de um ano, a dose de 400 mg por dia produziu perda de 6,8% contra 3,7% com placebo, sem benefício significativo com 200 mg[658]. Os eventos adversos neuropsiquiátricos e cognitivos, associados à existência de opções mais eficazes e seguras, limitam seu papel, e não é recomendada como opção de rotina.

Inibidores do SGLT2. Em pessoas sem diabetes, produzem perda de peso pequena, de cerca de 1,4 kg em metanálise com evidência de muito baixa certeza[659], e não devem ser usados como fármaco antiobesidade isolado.

Medicamentos para déficit de atenção. Estimulantes e a lisdexanfetamina não são tratamento da obesidade e não devem ser prescritos com essa finalidade em pessoas sem o diagnóstico correspondente (capítulo 9).

A existência de efeito sobre o apetite ou o peso não transforma um medicamento em tratamento da obesidade. Estimulantes, antidepressivos, antipsicóticos e anticonvulsivantes não devem ser classificados como fármacos antiobesidade por esse motivo; quando há indicação psiquiátrica ou neurológica, o perfil ponderal pode orientar a escolha entre opções equivalentes (10.24 e 10.25).

10.23 Associações farmacológicas

A combinação de mecanismos diferentes para aumentar a eficácia é princípio estabelecido no tratamento da hipertensão, do diabetes e da dislipidemia. A regulação do peso corporal é biologicamente redundante, com múltiplos circuitos que se opõem à perda de peso, o que dá racional à associação de fármacos com mecanismos complementares. Esta diretriz classifica as associações em três categorias, conforme a evidência disponível.

Princípio da dose menor com mecanismos complementares. Na hipertensão, acrescentar um fármaco de outra classe produz o efeito aditivo esperado, enquanto dobrar a dose do mesmo fármaco produz cerca de um quinto desse incremento[660]. Na obesidade, o mesmo princípio foi demonstrado no ensaio fatorial da fentermina-topiramato: em 28 semanas, a fentermina 7,5 mg e o topiramato 46 mg isolados produziram perdas de 5,5% e 5,1%, e a associação nessas mesmas doses, de 8,5%, contra 1,7% com placebo[649]. A associação utiliza 46 a 92 mg de topiramato, enquanto os ensaios com topiramato isolado utilizaram 96 a 256 mg, com eventos neuropsiquiátricos frequentes[661]. A associação de mecanismos complementares pode, portanto, permitir que cada componente seja utilizado em exposição menor que a necessária em monoterapia. Isso não garante menor toxicidade global, porque eventos adversos e interações podem ser aditivos ou novos. A monoterapia pode produzir resposta excelente e suficiente, e a associação não é regra nem superior por definição: deve ser considerada quando houver razão clínica, como resposta insuficiente, limitação de dose por tolerabilidade, condição concomitante ou evidência específica favorável.

1. Associações aprovadas e diretamente estudadas. A fentermina-topiramato e a naltrexona-bupropiona foram avaliadas em programas de fase 3 e são superiores a seus componentes isolados[297,649]. A fentermina-topiramato produziu perdas de 5,1% a 10,9% conforme a dose e a população, mantidas por dois anos[567,574,588]. A naltrexona-bupropiona produziu perdas de 5,0% a 9,3% conforme a população e a intensidade da intervenção comportamental associada[297,640–642]. Em países onde a associação em dose fixa não é registrada, a utilização dos componentes separados reproduz o racional farmacológico, mas não necessariamente o perfil de liberação prolongada das formulações estudadas (10.33).

2. Associações fora da bula sustentadas por ensaios clínicos randomizados.

- **Fentermina associada a inibidor do SGLT2:** em pessoas sem diabetes, a associação de canagliflozina

e fentermina produziu perda de 7,5% em 26 semanas, contra 0,6% com placebo, 1,9% com canagliflozina e 4,1% com fentermina isolada[662].

- **Agonista do receptor de GLP-1 associado a inibidor do SGLT2:** em pessoas sem diabetes, a associação de exenatida e dapagliflozina produziu perda de 4,5% contra 0,3% com placebo em 24 semanas[663].
- **Agonista do receptor de GLP-1 associado a inibidor do SGLT2 em diabetes tipo 2:** a semaglutida acrescentada a inibidor do SGLT2 reduziu o peso em 3,8 kg a mais que o placebo[664], e a associação de exenatida e dapagliflozina manteve maior redução glicêmica que cada componente isolado em dois anos[665].
- **Liraglutida associada à fentermina:** em ensaio piloto de 12 semanas após um ano de liraglutida, a adição de fentermina não produziu benefício estatisticamente significativo (1,6% contra 0,1%)[666]. Resultados negativos também integram a evidência e devem orientar a decisão.

3. Associações sem estudo clínico específico ou com evidência insuficiente. Incluem-se aqui as associações sustentadas apenas por racional farmacológico, séries de casos ou estudos abertos pequenos. O fato de dois medicamentos funcionarem separadamente não demonstra que sua associação seja eficaz ou segura. A associação de agonista do receptor de GLP-1 à naltrexona-bupropiona não tem evidência controlada publicada, e a principal coorte sobre ela foi retratada em 2025. Para essas associações não há evidência suficiente para recomendação; seu uso é decisão individual, excepcional, com racional farmacológico documentado e monitoramento.

Critérios para qualquer associação. Devem ser avaliados a complementaridade dos mecanismos, a evidência existente, as interações, a duplicidade farmacológica, a segurança cardiovascular, a saúde mental, o acúmulo de eventos adversos e o custo. Não se deve presumir que dois medicamentos eficazes isoladamente serão automaticamente seguros ou aditivos quando utilizados juntos. A associação de dois agonistas do receptor de GLP-1, ou de terapias baseadas em incretinas com mecanismos sobrepostos, fora de formulação estudada e aprovada, não é recomendada. O mesmo raciocínio vale para fármacos de mecanismo semelhante em outras classes: o topiramato e a zonisamida compartilham a inibição da anidrase carbônica, e as bulas advertem que o uso conjunto pode agravar a acidose metabólica e aumentar o risco de cálculos renais[667].

Titulação independente dos componentes. A associação não exige que os componentes estejam na mesma formulação. A prescrição separada pode permitir titular cada fármaco segundo a resposta e a tolerabilidade, mas a evidência obtida com associação em dose fixa não deve ser extrapolada para qualquer proporção dos componentes administrados separadamente, porque a formulação, a dose e o perfil de liberação modificam a eficácia e a tolerabilidade. No Brasil, a titulação independente não autoriza as associações vedadas pela legislação, descritas a seguir.

Restrições legais no Brasil. É vedada a prescrição, a dispensação e a manipulação de fórmulas que associem substâncias anorexígenas entre si ou a ansiolíticos, antidepressivos, diuréticos, hormônios ou extratos hormonais, laxantes ou simpatolíticos e parassimpatolíticos[668].

10.24 Medicamentos obesogênicos, substituição terapêutica e tratamento do ganho induzido

A farmacoterapia da obesidade não se limita aos medicamentos destinados à perda de peso. A revisão dos medicamentos utilizados para outras doenças é parte do tratamento, porque diversas classes de uso rotineiro em psiquiatria, neurologia, cardiologia, endocrinologia, medicina do sono, alergia, ginecologia, infectologia e oncologia associam-se a ganho de peso, frequentemente com alternativas de eficácia equivalente e menor impacto ponderal[141,555,558]. A diretriz da Endocrine Society de 2015 recomendou considerar o efeito ponderal na escolha de antidiabéticos, anti-hipertensivos, antidepressivos, antipsicóticos e antiepilépticos, preferir contraceptivos orais aos injetáveis em mulheres com obesidade, monitorar o peso durante a terapia antirretroviral, preferir anti-inflamatórios e fármacos modificadores de doença aos glicocorticoides na doença inflamatória crônica, quando possível, e

preferir anti-histamínicos com menor ação central[558]. Esta diretriz atualiza essas orientações com a evidência posterior.

Em metanálise de 257 ensaios randomizados com 54 fármacos, associaram-se a ganho de peso a amitriptilina, a mirtazapina, a olanzapina, a quetiapina, a risperidona, a gabapentina, as sulfonilureias, a pioglitazona e a sitagliptina, e a perda de peso, a bupropiona, a fluoxetina (a curto prazo), o topiramato, a zonisamida, a metformina, a acarbose e os agonistas do receptor de GLP-1[141].

Três níveis de intervenção. Diante de medicamento associado a ganho de peso, a conduta organiza-se em três níveis:

- **Prevenção:** antes de prescrever, considerar o impacto ponderal entre opções igualmente adequadas para a condição de base.
- **Substituição:** quando já houve ganho relevante, considerar a troca por alternativa metabolicamente mais favorável, desde que não comprometa o controle psiquiátrico, neurológico, cardiovascular ou de outra doença.
- **Tratamento do ganho induzido:** quando o medicamento é indispensável ou a substituição é insuficiente, tratar o ganho de peso diretamente ou iniciar a farmacoterapia da obesidade, quando indicada.

A substituição nunca deve comprometer o controle da doença de base, e as diferenças entre fármacos são médias populacionais, não respostas obrigatórias de todos os indivíduos.

Psiquiatria. Os antipsicóticos, os antidepressivos e os estabilizadores do humor são discutidos em detalhe na seção 10.25, com as estratégias de troca e de tratamento do ganho induzido.

Neurologia e dor. O valproato associa-se a ganho de peso em até metade dos usuários; a carbamazepina tem risco baixo; e a lamotrigina e o topiramato associam-se a perda ou neutralidade[669]. Na profilaxia da enxaqueca, a flunarizina tem eficácia semelhante à do propranolol, mas o ganho de peso está entre seus eventos adversos mais frequentes[670], com ganho em 21% a 32% dos tratados nos ensaios, em média de 1,9 a 4,5 kg em quatro a cinco meses[671]. A pregabalina associou-se a ganho de pelo menos 7% do peso em 9% dos tratados, contra 2% com placebo, em ensaios de até 14 semanas, com relação com a dose e a duração[672]; a gabapentina também se associa a ganho[141]. Quando houver alternativa de eficácia equivalente para a indicação neurológica, o topiramato ou a lamotrigina podem ser preferidos; a decisão é do médico responsável pela condição de base.

Cardiologia. Os betabloqueadores sem ação vasodilatadora associam-se a ganho médio de cerca de 1,2 kg[673]. No ensaio GEMINI, em pessoas com hipertensão e diabetes tipo 2, o peso aumentou 1,19 kg com metoprolol e 0,17 kg, sem significância, com carvedilol, em cinco meses, diferença maior nas pessoas com IMC acima de 40 kg/m²[674]. Quando não houver indicação específica de betabloqueador, como insuficiência cardíaca, doença coronariana ou arritmia, os inibidores da enzima conversora, os bloqueadores do receptor de angiotensina e os bloqueadores dos canais de cálcio são preferíveis como primeira linha na hipertensão de pessoas com obesidade e diabetes[558]. Quando o betabloqueador é necessário, os agentes vasodilatadores, como o carvedilol, têm menor impacto ponderal. A amiodarona não causa ganho de peso diretamente, mas aumenta o risco de disfunção tireoidiana[675], e o hipotireoidismo induzido é causa tratável de ganho de peso (capítulo 11).

Endocrinologia e diabetes. A insulina, as sulfonilureias e as tiazolidinedionas favorecem ganho de peso; a metformina, os inibidores do SGLT2, os agonistas do receptor de GLP-1 e a tirzepatida reduzem o peso; e os inibidores da DPP-4 têm efeito pequeno, com discreto ganho com a sitagliptina[141,555]. Antidiabéticos neutros ou favoráveis ao peso devem ser preferidos como primeira e segunda linhas em pessoas com diabetes tipo 2 e excesso de peso, e, quando a insulina é necessária, recomenda-se associá-la a fármaco que reduza o peso[555,558].

Medicina do sono. A quetiapina em dose baixa, usada fora da bula para insônia, associa-se a ganho de peso relevante, de cerca de 1,9 kg em seguimento prolongado a mais de 4 kg em um ano em diferentes séries[676]. A mirtazapina é o antidepressivo com maior risco de ganho de pelo menos 5% em grande

coorte[677]. Na insônia associada à obesidade, a terapia cognitivo-comportamental e as opções sem efeito ponderal relevante devem ser priorizadas (capítulo 9).

Alergia, imunologia e reumatologia. Os glicocorticoides em uso prolongado associam-se a ganho de peso dependente da dose[678], e a menor dose e a menor duração possíveis, as vias locais e os poupadores de corticoide devem ser preferidos conforme a doença de base[558]. Os inibidores do fator de necrose tumoral associaram-se a ganho pequeno, de cerca de 1 a 2 kg, em metanálise de estudos longitudinais[679]. O uso prolongado de anti-histamínicos associou-se a maior adiposidade em estudo transversal, sem comparação direta entre agentes[680]; a ciproeptadina, utilizada como estimulante do apetite, produziu ganho de peso na maior parte dos estudos[681] e não deve ser utilizada em pessoas com obesidade sem indicação específica.

Ginecologia e contracepção. O acetato de medroxiprogesterona de depósito associa-se a ganho de peso, de cerca de 2,3 kg em um ano e 3,2 kg em três anos em comparação com o dispositivo intrauterino de cobre[682]. Os contraceptivos hormonais combinados não mostraram efeito importante sobre o peso[683]. A escolha contraceptiva durante a farmacoterapia é discutida na seção 10.32.

Infectologia. Os inibidores da integrase e o tenofovir alafenamida associam-se a maior ganho de peso após o início da terapia antirretroviral: em análise de oito ensaios, o ganho médio em 96 semanas foi de cerca de 4 kg com bictegravir e dolutegravir e de 4,25 kg com tenofovir alafenamida, contra 2,07 kg com fumarato de tenofovir desoproxila[142], e, em ensaio randomizado, de 6,4 kg em 48 semanas com dolutegravir e tenofovir alafenamida, maior em mulheres[684]. O esquema antirretroviral é decisão do infectologista; o peso e a cintura devem ser monitorados, e a obesidade tratada pelas estratégias habituais.

Oncologia e urologia. A terapia de privação androgênica no câncer de próstata aumentou a massa gorda em 9,4% e reduziu a massa magra em 2,7% em um ano[685], o que justifica atenção à composição corporal e ao exercício resistido. O acetato de megestrol, usado como estimulante do apetite, produz ganho de peso pequeno, com aumento de edema e de tromboembolismo[686].

Quadro 10.4. Medicamentos associados a ganho de peso e alternativas de menor impacto ponderal, quando clinicamente equivalentes

Área e classe	Maior potencial de ganho de peso	Alternativas neutras ou favoráveis ao peso
Psiquiatria: antipsicóticos	Clozapina e olanzapina (maior risco); quetiapina e risperidona; haloperidol em pessoas sem tratamento prévio[493,687]	Aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, lurasidona e ziprasidona, com perfil médio mais favorável[493,688]
Psiquiatria: antidepressivos	Mirtazapina, amitriptilina e paroxetina; em comparação com a sertralina, escitalopram, paroxetina, duloxetina e, em menor grau, venlafaxina e citalopram[491,677,689]	Bupropiona; sertralina e fluoxetina com perfil próximo da neutralidade[491]
Psiquiatria: estabilizadores do humor	Lítio e valproato[669,690]	Lamotrigina; carbamazepina com risco baixo[669,691]
Neurologia e dor	Valproato, gabapentina, pregabalina e flunarizina[141,669,670,672]	Lamotrigina; topiramato e zonisamida reduzem o peso[141,669]
Endocrinologia: antidiabéticos	Insulina, sulfonilureias e tiazolidinedionas; discreto ganho com sitagliptina[141]	Metformina, inibidores do SGLT2, agonistas do receptor de GLP-1 e tirzepatida[141,555]
Cardiologia: anti-hipertensivos	Betabloqueadores sem ação vasodilatadora, como atenolol, metoprolol e propranolol[673,674]	Inibidores da enzima conversora, bloqueadores do receptor de angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio; carvedilol quando o betabloqueador é necessário[558,674]
Medicina do sono	Quetiapina em dose baixa para insônia; mirtazapina[676,677]	Terapia cognitivo-comportamental para insônia e opções sem efeito ponderal relevante (capítulo 9)
Alergia, imunologia e reumatologia	Glicocorticoides sistêmicos prolongados; inibidores do fator de necrose tumoral (ganho pequeno); ciproeptadina[678,679,681]	Menor dose e duração de corticoide, vias locais e poupadores de corticoide; anti-histamínicos com menor ação central[558]
Ginecologia	Medroxiprogesterona de depósito[682]	Contraceptivos combinados ou métodos não hormonais, conforme preferência e risco[683]

Área e classe	Maior potencial de ganho de peso	Alternativas neutras ou favoráveis ao peso
Infectologia	Inibidores da integrase (dolutegravir, bictegravir) e tenofovir alafenamida[142,684]	Decisão do infectologista; monitoramento do peso e da cintura[558]
Oncologia e urologia	Privação androgênica (aumento de massa gorda); acetato de megestrol[685,686]	Exercício resistido e atenção à composição corporal

Nota: o quadro não autoriza a troca de medicamento eficaz apenas em razão do peso. A substituição deve ser decidida com o médico responsável pela condição de base, preservando a eficácia e a segurança do tratamento original.

10.25 Psicofármacos

O princípio central é que o controle da doença psiquiátrica não pode ser comprometido com o único objetivo de reduzir o peso. Quando dois medicamentos apresentam eficácia psiquiátrica comparável e são clinicamente adequados, o perfil metabólico pode orientar a escolha. Qualquer troca deve ser decidida em conjunto com o profissional responsável pela condição psiquiátrica (capítulo 9). Revisão abrangente dos efeitos de antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores do humor sobre doenças físicas em pessoas com esquizofrenia, depressão e transtorno bipolar documentou que o ganho de peso e as alterações metabólicas variam amplamente entre agentes da mesma classe, o que torna a escolha do fármaco uma intervenção de saúde física[692].

Antipsicóticos. Em metanálise em rede de 100 ensaios com 25.952 participantes, a olanzapina e a clozapina estiveram entre os agentes com pior perfil metabólico, enquanto o aripiprazol, o brexpiprazol, a cariprazina, a lurasidona e a ziprasidona tiveram os perfis mais favoráveis[493]. Isso não significa que a clozapina ou a olanzapina devam ser substituídas quando são a terapia mais eficaz. A clozapina, por exemplo, pode ser indispensável na esquizofrenia resistente e na redução do risco de suicídio. A estratégia deve considerar três possibilidades: prevenir o ganho de peso desde o início, com monitoramento precoce; substituir por agente metabolicamente mais favorável quando psiquiatricamente seguro; e tratar farmacologicamente o ganho quando a substituição não for possível ou adequada.

Troca de antipsicótico. Em metanálise de 59 estudos, a troca para aripiprazol reduziu o peso em 5,5 kg em comparação com a manutenção do antipsicótico anterior, com redução da glicemia e dos triglicerídeos; nas análises antes e depois, a troca para ziprasidona também reduziu o peso, enquanto a troca para olanzapina ou clozapina o aumentou[688]. A decisão deve considerar o risco de recorrência psicótica, a adesão, os novos eventos adversos e a perda de eficácia.

Tratamento do ganho induzido por antipsicóticos. As intervenções com maior evidência são:

- **Metformina:** em metanálise atualizada de 20 ensaios com 1.070 participantes, reduziu o peso em 3,3 kg e o IMC em 1,2 kg/m² em relação ao placebo, com efeito mantido entre 12 e 24 semanas[287,693].
- **Agonistas do receptor de GLP-1:** em metanálise de dados individuais, reduziram o peso em 3,7 kg, com efeito maior em usuários de clozapina ou olanzapina[494]. Em ensaio randomizado com usuários de clozapina ou olanzapina, a liraglutida reduziu o peso em 5,3 kg e normalizou a tolerância à glicose em 63,8% contra 16,0%[694]. Com a semaglutida, dois ensaios randomizados em pessoas com esquizofrenia e alterações glicêmicas mostraram perda de cerca de 9 kg a mais que o placebo, com melhora glicêmica e sem piora dos sintomas psicóticos[695,696], e um pequeno ensaio com usuários de clozapina mostrou perda de 13,9% contra 0,4%[697]. Em metanálise de 2026 com nove ensaios randomizados, os agonistas do receptor de GLP-1 reduziram o peso em 6,8 kg, o IMC em 2,2 kg/m² e a cintura em 4,9 cm em relação ao placebo, com certeza moderada[698].
- **Topiramato:** em metanálise de 17 ensaios com 905 participantes, reduziu o peso e o IMC em relação ao controle, com melhora da psicopatologia, mas seus eventos cognitivos e neuropsiquiátricos devem ser considerados[699]. Em metanálise em rede, o topiramato (−3,1 kg) e a metformina (−2,5 kg) foram os adjuvantes eficazes[700].

Quando a pessoa preenche os critérios para tratamento farmacológico da obesidade, o ganho de peso induzido por antipsicóticos não deve impedir o uso de medicamentos antiobesidade de eficácia comprovada. Em estudo observacional de 52 semanas com 244 adultos com doença mental, os medicamentos antiobesidade associados a intervenção no estilo de vida produziram perda média de 12,1%, com eventos psiquiátricos concentrados nos usuários de topiramato[701]. O ganho de peso com antipsicóticos concentra-se no primeiro ano: em pessoas no primeiro episódio psicótico, o ganho médio em três anos foi de 12,1 kg, cerca de 85% no primeiro ano[687], o que justifica monitoramento e prevenção desde o início.

Antidepressivos. As diferenças entre os antidepressivos de primeira linha são reais, mas pequenas em valor absoluto. Em coorte com 183.118 pessoas, em comparação com a sertralina, o escitalopram, a paroxetina e a duloxetina associaram-se a ganho médio adicional de 0,3 a 0,4 kg em seis meses e a risco 10% a 15% maior de ganho de pelo menos 5%, a fluoxetina foi semelhante, e a bupropiona associou-se a menor ganho e a risco 15% menor[491]. Em coorte de dez anos com 294.719 pessoas, o uso de antidepressivos associou-se a risco 21% maior de ganho de pelo menos 5% do peso, que persistiu por pelo menos seis anos[677]. A mirtazapina, a amitriptilina e a paroxetina associam-se ao maior risco de ganho, e os efeitos de outros agentes tornam-se mais evidentes no uso prolongado[141,689]. Quando as opções são psiquiatricamente equivalentes, pode-se preferir o agente de menor impacto ponderal. Quando determinado antidepressivo é claramente superior para a condição mental, a saúde psiquiátrica é prioritária, e o peso deve ser tratado por outras estratégias.

Estabilizadores do humor. O lítio associou-se a ganho de peso em relação ao placebo (razão de chances de 1,89), menor que o da olanzapina[690], embora metanálise mais recente não tenha encontrado diferença significativa em relação ao placebo[702]. Em análise de dois ensaios de manutenção no transtorno bipolar, nas pessoas com obesidade, o peso variou −4,2 kg com lamotrigina e +6,1 kg com lítio em 52 semanas[691]. O valproato associa-se a ganho em até metade dos usuários, e a carbamazepina tem risco baixo[669]. O topiramato não é alternativa ao lítio nem estabilizador do humor: revisão sistemática da Cochrane não demonstrou eficácia na mania, em monoterapia ou associado[703]. Quando houver opções psiquiatricamente adequadas, a lamotrigina e os antipsicóticos de melhor perfil metabólico com eficácia no transtorno bipolar podem ser preferidos, sempre por decisão do psiquiatra. A escolha não deve ser feita pelo peso isoladamente, porque a indicação, a eficácia, o risco teratogênico, a cognição e as interações podem ser mais importantes. Os anticonvulsivantes usados em neurologia e dor são discutidos na seção 10.24.

Segurança psiquiátrica dos fármacos antiobesidade. A ausência de aumento de risco de ideação ou comportamento suicida com os agonistas do receptor de GLP-1 e a conduta de monitoramento do humor foram detalhadas no capítulo 9 (R67)[501]. Metanálise de 80 ensaios, com 107.860 participantes, não encontrou aumento de eventos psiquiátricos graves nem piora dos sintomas depressivos com esses fármacos[704]. Análises de desproporcionalidade de bases de farmacovigilância, que geram sinais e não estabelecem causalidade, identificaram sinal para ideação suicida com a semaglutida[705], o que reforça o monitoramento do humor descrito no capítulo 9. Para a naltrexona-bupropiona e o topiramato, as advertências psiquiátricas das respectivas bulas devem ser observadas.

10.26 Farmacoterapia no transtorno de compulsão alimentar

O diagnóstico e o tratamento psicoterapêutico do transtorno de compulsão alimentar foram descritos no capítulo 9. Quanto à farmacoterapia:

- **Lisdexanfetamina:** em ensaio randomizado com adultos com transtorno moderado a grave, as doses de 50 e 70 mg reduziram os episódios de compulsão, com cessação em quatro semanas em 42,2% e 50,0%, contra 21,3% com placebo, e perda de peso de cerca de 5 kg[284]. Tem indicação aprovada para o transtorno de compulsão alimentar em adultos no Brasil, nos Estados Unidos e no Canadá; na União Europeia e no Reino Unido, não há aprovação para essa indicação, e o uso é fora da bula (Quadro 10.3). Não é tratamento da obesidade e não deve ser prescrita com essa finalidade em pessoas sem o diagnóstico. Exige avaliação do risco cardiovascular e do risco de uso problemático de estimulantes.

- **Topiramato:** em ensaio randomizado, reduziu os dias de compulsão e o peso, com remissão em 58% contra 29% com placebo, ao custo de mais interrupções por eventos adversos[706]. É uso fora da bula.
- **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina:** em metanálise em rede, a sertralina e a fluoxetina reduziram a frequência da compulsão em relação ao placebo, sem produzir perda de peso[707].
- **Naltrexona-bupropiona:** em ensaio fatorial, aumentou a remissão da compulsão, com maior efeito quando associada à terapia comportamental para perda de peso (57,1% contra 17,7% com placebo isolado)[708]. Os resultados, porém, são heterogêneos: em outro ensaio randomizado, a naltrexona-bupropiona não reduziu a compulsão mais que o placebo, embora tenha produzido maior perda de peso[709], e metanálise de três ensaios não encontrou diferença na frequência da compulsão[710]. Nos respondedores, a manutenção do tratamento preservou a remissão e a perda de peso melhor que a troca por placebo[711]. Seu uso no transtorno de compulsão alimentar é fora da bula e pode ser considerado em casos selecionados, sem equivalência de evidência com a lisdexanfetamina.

A obesidade e o transtorno de compulsão alimentar podem e devem ser tratados simultaneamente, com atenção para que a estratégia de perda de peso não agrave o transtorno. A presença do transtorno não contraindica as terapias baseadas em incretinas, cujos efeitos sobre a compulsão ainda são estudados em ensaios de menor porte.

10.27 Comportamento alimentar e escolha do fármaco

O capítulo 4 descreve a caracterização do comportamento alimentar, e o capítulo 8, suas implicações comportamentais. Estudos pragmáticos sugerem que a escolha farmacológica orientada por fenótipos fisiológicos ou comportamentais pode aumentar a perda de peso[151], e dados brasileiros de mundo real descreveram efeitos distintos dos fármacos sobre diferentes dimensões do comportamento alimentar[155]. Entretanto, a evidência é predominantemente não randomizada, com replicação multicêntrica limitada, métodos pouco acessíveis em alguns protocolos e fármacos que não estão disponíveis em todos os mercados. A medicina de precisão baseada em biomarcadores, genética ou inteligência artificial é área promissora, mas ainda não permite prever com segurança qual medicamento produzirá a melhor resposta em cada pessoa, e seus modelos devem ser considerados ferramentas de pesquisa até validação clínica.

Portanto, o comportamento alimentar pode contribuir para a escolha e a sequência terapêutica, por exemplo considerando a naltrexona-bupropiona quando o desejo alimentar e a recompensa predominam, ou um fármaco com evidência no transtorno de compulsão quando este está presente, mas não deve constituir critério isolado ou obrigatório para a primeira prescrição, nem retardar as terapias de maior eficácia quando indicadas (R6 e R48).

10.28 Farmacoterapia orientada por complicações

Um dos avanços mais importantes da medicina da obesidade é a possibilidade de escolher o tratamento considerando a complicação predominante, com base em ensaios desenhados para essas condições. O Quadro 10.5 resume a evidência disponível. A existência de benefício demonstrado em ensaio deve ser diferenciada da aprovação regulatória específica para a condição, que varia entre os países.

Quadro 10.5. Evidência de ensaios randomizados para a escolha farmacológica orientada por complicações

Complicação	Fármaco e ensaio	Resultado principal
Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, sem diabetes	Semaglutida 2,4 mg (SELECT)[26]	Redução de 20% de morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral não fatais
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	Semaglutida (STEP-HFpEF)[27,272]; tirzepatida (SUMMIT)[273]	Melhora de sintomas e capacidade funcional; com tirzepatida, redução de 38% de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca

Complicação	Fármaco e ensaio	Resultado principal
Apneia obstrutiva do sono moderada a grave	Tirzepatida (SURMOUNT-OSA)[28]	Redução substancial do índice de apneia-hipopneia
Esteato-hepatite associada à disfunção metabólica com fibrose	Semaglutida (ESSENCE, fase 3)[29]; tirzepatida (SYNERGY-NASH, fase 2)[30]	Maior resolução da esteato-hepatite e melhora da fibrose
Pré-diabetes	Tirzepatida (SURMOUNT-1, 176 semanas)[23]; semaglutida (STEP 10)[622]; liraglutida (SCALE, três anos)[634]; orlistate (XENDOS)[263]	Redução da progressão para diabetes tipo 2 e maior normalização glicêmica
Osteoartrite de joelho	Semaglutida (STEP 9)[31]	Redução da dor e melhora funcional
Doença renal crônica com diabetes tipo 2	Semaglutida (FLOW)[275]	Redução de desfechos renais maiores
Ganho de peso induzido por antipsicóticos	Metformina; agonistas do receptor de GLP-1[494,693,694]	Redução do peso e melhora glicêmica
Transtorno de compulsão alimentar	Lisdexanfetamina[284]; topiramato[706]	Redução dos episódios de compulsão

Em pessoas com diabetes tipo 2 e obesidade, as terapias baseadas em incretinas tratam simultaneamente as duas condições e têm benefícios cardiovasculares e renais demonstrados em ensaios dedicados[266,267,275]. A escolha também pode considerar condições como a enxaqueca, em que o topiramato é útil, e o tabagismo, em que a bupropiona auxilia a cessação. Em adultos com transtorno por uso de álcool, ensaio de fase 2 com semaglutida reduziu o consumo em sessão laboratorial e o número de doses por dia de consumo, resultado ainda preliminar[712].

Farmacoterapia após a cirurgia metabólica e bariátrica. A recuperação de peso e a resposta insuficiente após a cirurgia são tratáveis farmacologicamente. Em ensaio randomizado, a liraglutida 3,0 mg produziu perda adicional de 8% em pessoas com resposta insuficiente[713]. Em estudo multicêntrico com 319 pessoas, 54% perderam pelo menos 5% e 30% perderam pelo menos 10% do peso com medicamentos antiobesidade após a cirurgia, e o topiramato associou-se independentemente à perda de pelo menos 10%[714]. Em coorte de pessoas submetidas a derivação gástrica, a fentermina e o topiramato atenuaram a recuperação de peso[715], e, em estudo comparativo de mundo real, as terapias baseadas em agonistas do receptor de GLP-1 produziram maior perda que as demais opções e que a intervenção no estilo de vida isolada[716]; em outra coorte, 37% das pessoas tratadas com medicamentos antiobesidade após a cirurgia perderam pelo menos 5% do peso em um ano[717]. A evidência é predominantemente observacional, mas consistente. Após a cirurgia, a absorção de formas orais, sobretudo de liberação prolongada, pode estar alterada, o que exige revisão dos medicamentos, incluindo os psicofármacos[718,719]. A indicação cirúrgica e o acompanhamento são discutidos no capítulo 13.

10.29 Segurança das terapias baseadas em incretinas: semaglutida e tirzepatida

A semaglutida e a tirzepatida são os fármacos para obesidade de maior eficácia aprovados no Brasil, nos Estados Unidos e na União Europeia, e seu uso em larga escala exige que o médico conheça com precisão as contraindicações, os eventos adversos, sua frequência real em comparação com o placebo e a conduta diante de cada um. Esta seção reúne essas informações a partir das bulas regulatórias, dos ensaios randomizados, das metanálises, dos estudos observacionais e da farmacovigilância. Os princípios se aplicam, com as diferenças indicadas, à liraglutida e ao orforglipron. A frequência dos eventos adversos nas bulas resulta dos ensaios de fase 3 agrupados e é apresentada sempre em comparação com o placebo, porque parte dos sintomas também ocorre sem o fármaco.

Contraindicação, advertência e rastreamento são conceitos distintos. Contraindicação é a situação em que o fármaco não deve ser utilizado. Advertência ou precaução é o risco que exige orientação, vigilância e conduta definida, mas não impede o uso. Nenhuma das duas implica, por si, a necessidade de exames de rastreamento em todas as pessoas tratadas. A confusão entre esses conceitos leva tanto a negar tratamento eficaz quanto a solicitar exames sem benefício demonstrado.

Contraindicações e advertências. As bulas americanas da semaglutida e da tirzepatida contraindicam o uso em pessoas com história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 e em pessoas com hipersensibilidade grave ao fármaco ou aos excipientes[625,631]. As bulas diferem entre os países: no Brasil, essa condição é contraindicação na bula da tirzepatida e advertência de uso com cautela na bula da semaglutida, e na União Europeia não consta entre as contraindicações de nenhuma delas, que se limitam à hipersensibilidade[626,627,720,721]. Como esta diretriz se destina também a outros países, deve prevalecer a bula vigente no país de prescrição. As advertências incluem reações gastrointestinais graves, lesão renal aguda por depleção de volume, doença biliar aguda, pancreatite aguda, reações de hipersensibilidade, hipoglicemia com insulina ou sulfonilureias, complicações da retinopatia diabética em pessoas com diabetes, aspiração pulmonar durante anestesia ou sedação profunda e a recomendação de não compartilhar canetas[625,631]. Pancreatite prévia, doença biliar, gastroparesia, doença renal, retinopatia diabética, gestação e procedimentos com sedação pertencem a essa segunda categoria: exigem avaliação, orientação ou conduta específica, mas não são contraindicações formais. A tirzepatida não é recomendada na gastroparesia grave[631], e ambos os fármacos não foram estudados na doença gastrointestinal grave[632]. A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica consta da bula europeia da semaglutida como efeito muito raro[628,722]. Em 2026, a agência americana determinou a retirada da advertência de ideação e comportamento suicida das bulas dos medicamentos para obesidade dessa classe[501] (ver Saúde mental). O Quadro 10.6 resume esses pontos.

Quadro 10.6. Semaglutida e tirzepatida: contraindicações, advertências e frequência dos principais eventos adversos em comparação com o placebo

Item	Semaglutida 2,4 mg	Tirzepatida 5 a 15 mg	Conduta
Contraindicações	Hipersensibilidade grave; história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2: contraindicação nos Estados Unidos, advertência de uso com cautela no Brasil e ausente das contraindicações na União Europeia[625--627]	Hipersensibilidade grave; história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2: contraindicação nos Estados Unidos e no Brasil e ausente das contraindicações na União Europeia[631,720,721]	Anamnese pessoal e familiar antes do início
Náusea	44% contra 16%[625]	25% a 29% contra 8%[631]	Escalonamento lento, ajuste alimentar
Vômitos	24% contra 6%	8% a 13% contra 2%	Hidratação; avaliar se persistentes
Diarreia	30% contra 16%	19% a 23% contra 8%	Hidratação; avaliar se intensa
Constipação	24% contra 11%	11% a 17% contra 5%	Fibras, líquidos; sinais de alarme de obstrução
Reações gastrointestinais graves	4,1% contra 0,9%	1,7% a 3,1% contra 1%	Reduzir ou suspender a dose
Fadiga	11% contra 5%	5% a 7% contra 3%	Investigar ingestão, hidratação, pressão arterial
Tontura	8% contra 4%	4% a 5% contra 2%	Rever anti-hipertensivos e diuréticos
Hipotensão	1,3% contra 0,4%; síncope 0,8% contra 0,2%	1,6% contra 0,1%	Mais frequente com anti-hipertensivos
Queda de cabelo	3% contra 1% (mulheres 4%)	4% a 5% contra 1% (mulheres 7,1%)	Aconselhamento; investigação dirigida
Colelitíase	1,6% contra 0,7%	1,1% contra 1%	Investigar se sintomas
Colecistite	0,6% contra 0,2%	0,7% contra 0,2%	Investigar se sintomas
Pancreatite aguda adjudicada	Rara, sem aumento nos ensaios randomizados agrupados[723]	0,2% contra 0,2%[631,633]	Suspender na suspeita; não reiniciar se confirmada
Lesão renal aguda	0,4 contra 0,2 por 100 pacientes-ano	Relatos pós-comercialização	Função renal se houver perdas gastrointestinais
Reação no local da injeção	---	6% a 8% contra 2%	Rodízio de locais

Item	Semaglutida 2,4 mg	Tirzepatida 5 a 15 mg	Conduta
Frequência cardíaca	Aumento médio de 1 a 4 batimentos por minuto	Aumento médio de 1 a 3 batimentos por minuto	Avaliar se taquicardia sintomática
Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica	Muito rara (até 1 em 10 mil)[628]	Sem conclusão regulatória	Avaliação oftalmológica urgente; suspender se confirmada

Frequências das bulas americanas, ensaios de redução de peso agrupados[625,631]*, salvo indicação. Com a semaglutida 7,2 mg, a disestesia ocorreu em 22% (contra 6% com 2,4 mg e 0% com placebo) e a queda de cabelo em 5,8% (8,4% nas mulheres)*[625]*.*

Eventos gastrointestinais. Náusea, vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal e dispepsia são os eventos mais frequentes, predominam no início e durante o escalonamento e são em geral leves a moderados[302,303]. Diminuem na fase de manutenção[39]. No uso prolongado, entretanto, a intolerância é causa relevante de interrupção: no ensaio SELECT, 16,6% das pessoas suspenderam a semaglutida por eventos adversos, contra 8,2% com placebo[26]. As estratégias incluem titulação mais lenta, manutenção ou redução temporária da dose, refeições menores e com menos gordura, interrupção da refeição na saciedade, hidratação e tratamento sintomático seletivo. As bulas registram, após a comercialização, íleo, obstrução intestinal e constipação grave com fecaloma[625]. Em coorte de pessoas com obesidade sem diabetes, os agonistas do receptor de GLP-1 associaram-se a maior risco de obstrução intestinal, gastroparesia e pancreatite em comparação com a naltrexona-bupropiona, com poucos eventos e intervalos de confiança amplos[724]. Dor abdominal intensa ou persistente, distensão, parada de eliminação de gases e fezes, vômitos persistentes ou incapacidade de manter a hidratação exigem avaliação imediata.

Vesícula biliar e pancreatite. Em metanálise de 76 ensaios randomizados com 103.371 participantes, os agonistas do receptor de GLP-1 associaram-se a risco 37% maior de doenças da vesícula e das vias biliares, mais que o dobro nos ensaios com objetivo de perda de peso, com doses mais altas e com tratamento mais longo[725]. O risco absoluto é baixo (Quadro 10.6). Nos ensaios randomizados, a semaglutida não aumentou a pancreatite aguda[723], e a tirzepatida também não, embora eleve a lipase e a amilase em cerca de 20% a 33% de forma assintomática[633]. Por isso, a dosagem de lipase e amilase em pessoas sem sintomas não é útil e pode gerar interrupções indevidas. Diante de dor abdominal intensa e persistente, com ou sem vômitos, o fármaco deve ser suspenso e a pancreatite investigada; se confirmada, não deve ser reiniciado[625,632].

Hidratação, sede e função renal. A depleção de volume durante a farmacoterapia tem duas vias. A primeira é bem estabelecida: náusea, vômitos, diarreia e redução acentuada da ingestão alimentar e hídrica. A segunda é emergente: o receptor de GLP-1 participa também dos circuitos que regulam a sede e a ingestão de líquidos. Em ratos, os agonistas do receptor de GLP-1 reduziram a ingestão de água independentemente da ingestão de alimentos, por ação periférica e central[726]. Em camundongos, neurônios que expressam o receptor de GLP-1 no núcleo pré-óptico mediano do hipotálamo são ativados pela ingestão de líquidos e inibem os neurônios da sede do órgão subfornical[727]. Em humanos, a infusão de GLP-1 reduziu em cerca de um terço a ingestão de água após refeições salgadas e aumentou a excreção de sódio e o volume urinário, em estudo pequeno[728]. Em ensaio randomizado em pessoas com polidipsia primária, a dulaglutida reduziu a sede e a ingestão de líquidos em cerca de 490 mL por dia[729]; em voluntários saudáveis, a redução foi pequena e não significativa, mas 16 de 20 participantes beberam menos e o volume urinário diminuiu[730]. Não há ensaio com semaglutida 2,4 mg ou tirzepatida que tenha medido a sede ou a ingestão de líquidos como desfecho.

Esses dados indicam que o agonismo do receptor de GLP-1 pode reduzir a ingestão de líquidos e, em determinados contextos, a percepção de sede, efeito demonstrado em humanos com outro agonista da mesma classe. Não está estabelecido que a semaglutida ou a tirzepatida causem desidratação clinicamente relevante por esse mecanismo em pessoas com obesidade, e por isso a desidratação não deve ser atribuída exclusivamente à redução da sede. Esse efeito possível se soma à menor ingestão de alimentos, que também contêm água, às perdas por vômitos e diarreia e ao aumento da excreção

de sódio. A bula americana da semaglutida incluiu em 2025 a advertência de lesão renal aguda por depleção de volume, com relatos pós-comercialização que exigiram hemodiálise, e orienta monitorar a função renal quando houver eventos que levem à depleção de volume[625]; a da tirzepatida contém advertência equivalente[631]. A bula europeia orienta informar os pacientes sobre o risco de desidratação e evitar a depleção de líquidos[722], e a orientação nutricional conjunta das sociedades americanas recomenda garantir hidratação adequada[59]. Não há meta de volume validada para essa população. As ingestões adequadas de água total, que incluem a água dos alimentos, são de cerca de 2,7 litros por dia para mulheres e 3,7 litros para homens na população geral[731]; como a ingestão alimentar diminui durante o tratamento, parte dessa água deixa de ser obtida dos alimentos. A necessidade deve ser individualizada segundo o clima, a atividade física e as condições clínicas, e pessoas com insuficiência cardíaca, doença renal avançada ou outras condições que exijam controle hídrico devem seguir orientação específica. Esta diretriz orienta que a pessoa em uso desses fármacos seja informada de que a sede pode estar reduzida e que a ingestão de líquidos deve ser programada ao longo do dia, e não guiada apenas pela sede, com atenção maior em pessoas idosas, com doença renal, em uso de diuréticos, inibidores do SGLT2 ou anti-hipertensivos, durante o calor e o exercício, no escalonamento de dose e na presença de vômitos ou diarreia. Sinais como tontura postural, fadiga desproporcional, redução do volume urinário, urina escura, câimbras e boca seca devem ser explicados ao paciente.

Fadiga, tontura e hipotensão. A fadiga ocorreu em 11% com a semaglutida 2,4 mg e em 5% a 7% com a tirzepatida, contra 3% a 5% com placebo; a tontura, em 4% a 8%; e a hipotensão, em 1,3% a 1,6%, mais frequente em quem usa anti-hipertensivos[625,631]. Na bula europeia, a fadiga é classificada como muito comum[632,722]. A causa não foi estudada diretamente, mas há mecanismos plausíveis que frequentemente se somam: redução de cerca de um terço da ingestão energética[732], ingestão proteica insuficiente, desidratação, queda da pressão arterial com anti-hipertensivos que não foram ajustados, perda de massa magra, deficiências nutricionais, inclusive de ferro, vitamina B12 e tiamina (capítulo 11), hipoglicemia em quem usa insulina ou sulfonilureias, sono inadequado e doença intercorrente. A fadiga não deve, portanto, ser atribuída automaticamente a toxicidade do fármaco nem ser banalizada. Diante de fadiga persistente ou tontura, devem ser avaliadas a ingestão alimentar, proteica e hídrica, a pressão arterial em pé e deitado, a glicemia em pessoas com diabetes, a função renal e os nutrientes de risco, e devem ser revistos os anti-hipertensivos e os diuréticos à medida que o peso e a pressão diminuem. Conforme o quadro, a investigação pode incluir hemograma, eletrólitos, função renal, função tireoidiana, ferro e outros micronutrientes; não há fundamento para um painel laboratorial universal. A redução temporária da dose pode ser considerada.

Tireoide. As bulas contêm advertência em destaque sobre tumores de células C da tireoide observados em roedores; não se sabe se o efeito ocorre em humanos[625,631]. Os estudos populacionais são discordantes. Em estudo caso-controle francês, o uso por um a três anos associou-se a maior risco de câncer de tireoide, inclusive do carcinoma medular[733], enquanto em coorte escandinava com 145.410 usuários não houve aumento de risco em comparação com os inibidores da DPP-4 (razão de risco de 0,93; para o carcinoma medular, 1,19, com intervalo de confiança amplo)[734]. Em metanálise de 64 ensaios randomizados, houve aumento do risco de câncer de tireoide em geral (razão de chances de 1,52), mas o achado foi frágil, com número necessário para causar dano de 1.349 em cinco anos e sem significância para os subtipos papilífero e medular[735]. Se existir, o risco absoluto é pequeno, e a contraindicação das bulas deve ser respeitada. As próprias bulas consideram de valor incerto a dosagem rotineira de calcitonina e a ultrassonografia de tireoide para a detecção precoce do carcinoma medular[625,631]; no ensaio EXSCEL, o monitoramento rotineiro da calcitonina não identificou casos adicionais[736], e a tirzepatida pode elevar a calcitonina[632]. Antes do início, devem ser investigadas a história pessoal e a familiar de carcinoma medular de tireoide e de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Na ausência desses antecedentes, não é recomendada a solicitação de calcitonina ou de ultrassonografia de tireoide apenas para iniciar ou acompanhar o tratamento. O paciente deve ser orientado a relatar nódulo cervical, disfagia, dispneia ou rouquidão persistente. Nódulo identificado ao exame físico ou em imagem realizada por outra indicação, ou calcitonina elevada quando dosada por outro motivo, segue a investigação própria da doença nodular da tireoide.

Olho. Em 2025, a agência europeia concluiu que a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica é efeito adverso muito raro da semaglutida, com até um caso a cada 10 mil pessoas tratadas[628], e a ANVISA solicitou a inclusão desse risco nas bulas brasileiras da semaglutida[629]. O sinal inicial veio de coorte de centro de neuro-oftalmologia, com riscos relativos elevados e poucos eventos[737]. Em coorte nacional da Dinamarca e da Noruega em pessoas com diabetes, o risco foi cerca de 2,8 vezes maior que com inibidores do SGLT2, com cerca de 1,4 caso adicional por 10 mil pessoas-ano[738], e em rede multinacional a associação foi menor e inconsistente entre as análises[739]. Não há conclusão regulatória para a tirzepatida. A perda visual súbita, inclusive parcial, exige avaliação oftalmológica urgente, e o medicamento deve ser suspenso se o diagnóstico for confirmado[628,740]. Em pessoas com diabetes e retinopatia prévia, a melhora rápida da glicemia associou-se a piora da retinopatia no ensaio SUSTAIN-6, o que justifica acompanhamento oftalmológico[267]. A piora precoce da retinopatia acompanha reduções grandes e rápidas da glicemia com diferentes tratamentos, sobretudo quando o controle prévio é ruim, e precede o benefício de longo prazo[741]. A avaliação oftalmológica antes do início não é necessária em pessoas sem diabetes e sem doença ocular relevante.

Saúde mental. Em 2024, a agência europeia concluiu que a evidência disponível não sustenta relação causal entre os agonistas do receptor de GLP-1 e pensamentos ou atos suicidas[502]. Em 2026, a agência americana, com base em metanálise de 91 ensaios controlados por placebo com 107.910 pacientes e em coorte de mais de 2,2 milhões de novos usuários, concluiu que o conjunto dos estudos não sustenta relação causal e solicitou a retirada da advertência das bulas[501]. Em metanálise de 27 ensaios randomizados, a incidência de eventos relacionados a suicídio e autolesão não diferiu do placebo[742]. Nos ensaios STEP, em pessoas sem psicopatologia maior, a semaglutida não aumentou os sintomas depressivos nem a ideação suicida[503], e em grande coorte de registros eletrônicos associou-se a menor ideação suicida[505]. A análise de notificações espontâneas identificou sinal de desproporcionalidade com a semaglutida, maior com o uso concomitante de antidepressivos, o que gera hipótese, mas não estabelece causalidade[705]. Diagnóstico psiquiátrico estável, como depressão ou ansiedade em tratamento, não constitui, por si só, contraindicação à semaglutida ou à tirzepatida. Como as pessoas com transtornos psiquiátricos graves foram excluídas dos ensaios, a avaliação do humor continua sendo boa prática nessa população, e sintomas novos ou agravamento devem ser investigados e tratados sem atribuição causal automática ao medicamento (10.25 e capítulo 9). Transtornos alimentares restritivos devem ser rastreados antes da prescrição, e a anorexia nervosa e outros transtornos restritivos contraindicam o uso com finalidade de perda de peso[59].

Hipoglicemia. Sem diabetes, a hipoglicemia clinicamente relevante é rara (0,3% contra 0% com a tirzepatida)[631]. Em pessoas com diabetes em uso de insulina ou sulfonilureias, o risco aumenta, e o início das terapias baseadas em incretinas exige redução preventiva dessas doses e monitoramento glicêmico[625,631].

Período perioperatório e procedimentos com sedação. A semaglutida retarda o esvaziamento gástrico de sólidos mesmo após jejum padronizado: em estudo com ultrassonografia gástrica, havia conteúdo sólido residual em 70% dos usuários contra 10% dos controles[743]. A orientação multissocietária de 2024 recomenda decisão compartilhada entre as equipes. Pessoas sem fatores de risco para retenção gástrica podem, em geral, manter o medicamento. Nas de maior risco, como as que estão em fase de escalonamento, em doses altas ou com sintomas gastrointestinais, podem ser considerados dieta líquida nas 24 horas anteriores, adiamento do procedimento eletivo, suspensão do medicamento ou ultrassonografia gástrica antes do procedimento[744].

Produtos irregulares e erros de dose. A agência americana recebeu centenas de notificações de eventos adversos com semaglutida e tirzepatida manipuladas, parte deles com hospitalização, associados principalmente a erros de dose por cálculo, frequência ou titulação inadequados[745]. O risco decorre da qualidade e da administração, e não da molécula, e reforça os requisitos discutidos em 10.33.

Exames. O Quadro 10.7 resume o que avaliar antes do início, o que não solicitar rotineiramente e o que investigar de forma dirigida.

Quadro 10.7. Exames antes e durante o tratamento com semaglutida ou tirzepatida

Situação	Exame	Indicação
Antes do início	Anamnese pessoal e familiar de carcinoma medular de tireoide e neoplasia endócrina múltipla tipo 2, pancreatite, doença biliar, transtornos alimentares e alterações visuais	Todos
Antes do início	Creatinina e taxa de filtração glomerular estimada	Avaliação basal da pessoa com obesidade (capítulo 4); particularmente em idosos, doença renal, uso de diuréticos ou anti-hipertensivos
Antes do início	Glicemia ou hemoglobina glicada	Avaliação basal (capítulo 4); ajuste de insulina ou sulfonilureias se diabetes
Antes do início	Exame de fundo de olho	Pessoas com diabetes e retinopatia, ou com controle glicêmico ruim quando se espera melhora rápida[267]
Antes do início	Revisão de medicamentos e de planos	Insulina e sulfonilureias, diuréticos, anti-hipertensivos, contraceptivos orais, procedimentos com sedação ou anestesia previstos, sintomas de gastroparesia
Antes do início	Teste de gravidez	Quando houver possibilidade de gestação (10.32)
Durante	Avaliação clínica em cada consulta	Tolerabilidade gastrointestinal, ingestão alimentar e hídrica, sinais de depleção de volume, pressão arterial, sintomas biliares, pancreáticos e visuais, hipoglicemia quando houver medicamentos de risco, velocidade da perda de peso, força e função, fadiga e queda de cabelo
Durante	Função renal e eletrólitos	Vômitos, diarreia ou baixa ingestão de líquidos; hipotensão ou oligúria; doença renal; uso de diuréticos; idosos[625,631]
Durante	Lipase, amilase e imagem abdominal	Somente diante de dor abdominal sugestiva
Durante	Ultrassonografia de vesícula	Somente diante de sintomas biliares
Durante	Avaliação oftalmológica	Urgente diante de perda visual súbita; periódica em pessoas com diabetes e retinopatia
Durante	Ferro e ferritina, vitamina B12, vitamina D, zinco, função tireoidiana	Conforme risco: baixa ingestão, vômitos persistentes, cirurgia bariátrica prévia, fadiga persistente, queda de cabelo (capítulo 11)
Não rotineiros	Calcitonina, ultrassonografia de tireoide, lipase e amilase em pessoas sem sintomas, ultrassonografia de vesícula em pessoas sem sintomas, fundo de olho em pessoas sem diabetes e sem sintomas visuais	Valor incerto, risco de achados incidentais e de interrupções indevidas[625,631,633,736]

Interações. A naltrexona-bupropiona inibe o citocromo CYP2D6 e interage com diversos psicofármacos e betabloqueadores. A redução do esvaziamento gástrico pelas terapias baseadas em incretinas pode alterar a absorção de medicamentos orais, inclusive dos contraceptivos (10.32). A naltrexona-bupropiona exige atenção com antipsicóticos e antidepressivos metabolizados pelo CYP2D6, como o aripiprazol e a risperidona[746]. A obesidade modifica o volume de distribuição e a depuração de diversos fármacos[747], e as estimativas da filtração glomerular são menos precisas na obesidade e mudam com a perda de peso, o que importa para fármacos de eliminação renal, como a metformina e o topiramato[748]. As doses de medicamentos concomitantes devem ser revistas ao longo da perda de peso.

10.30 Massa muscular, saúde óssea e pessoas idosas

Toda perda de peso significativa inclui redução da massa gorda e alguma redução da massa livre de gordura[60]. Isso não equivale automaticamente a sarcopenia. A interpretação deve integrar a massa, a força, a função, a idade, a atividade física e a reserva funcional. Com as terapias de maior eficácia, a redução absoluta de massa magra acompanha uma redução muito maior de gordura. Na avaliação por densitometria, a massa magra correspondeu a cerca de 40% da massa perdida no STEP 1 e a cerca de 25% no SURMOUNT-1, em que a massa gorda caiu 33,9% e a massa magra, 10,9%[749,750]. Os valores de aproximadamente 40% e 25% representam a participação da massa magra na perda total de peso, e não o percentual da massa magra ou da massa muscular inicial perdido. Como derivam de subestudos

distintos, com populações e desenhos próprios, esses valores não permitem concluir, isoladamente, superioridade de um medicamento na preservação muscular nem estabelecer um limite individual de perda aceitável. A redução da massa magra não equivale à redução proporcional da força ou da função, e a gordura infiltrada no músculo também diminui com a perda de peso.

A prioridade clínica é preservar a função e limitar a perda muscular excessiva, com adequação proteica e treinamento resistido (capítulos 6 e 7) e avaliação da força e da função nas pessoas de maior risco (capítulo 4). Na manutenção, doses menores podem ser consideradas também para limitar a perda contínua de massa magra e óssea, embora essa estratégia ainda não tenha sido testada com desfechos de composição corporal[53]. O risco de perda muscular não deve ser utilizado isoladamente para negar tratamento eficaz da obesidade.

Velocidade da perda de peso e saúde óssea. O intervalo histórico de cerca de 0,5 a 1 kg por semana deriva de intervenções dietéticas convencionais e não constitui taxa ideal universal para a farmacoterapia. A velocidade da perda deve ser individualizada e monitorada segundo a ingestão alimentar, a hidratação, a força, a função, a tolerabilidade, a idade, a fragilidade e as comorbidades. Merecem atenção a ingestão muito reduzida, a desidratação, a fraqueza ou perda funcional, a perda muscular desproporcional, as deficiências nutricionais, os sintomas gastrointestinais importantes e os sintomas biliares, cujo risco com as terapias baseadas em incretinas é maior no tratamento da obesidade, com doses mais altas e com tratamento mais longo[725]. A perda de peso por restrição dietética associa-se a pequena redução da densidade mineral óssea, especialmente no quadril[203], o que justifica atenção em pessoas idosas, na pós-menopausa, na fragilidade e nas grandes perdas de peso, com o treinamento resistido e de impacto como estratégia de proteção (capítulo 7)[410].

Pessoas idosas. A farmacoterapia deve considerar simultaneamente o benefício sobre as complicações, a fragilidade, a sarcopenia, a massa óssea, a polifarmácia, a função renal, o risco de desidratação e a capacidade funcional. Não há idade cronológica acima da qual a farmacoterapia deva ser evitada. Em pessoa idosa robusta com obesidade clínica e complicações importantes, a redução da adiposidade pode produzir benefício substancial. Em pessoa frágil com baixa reserva muscular, a intensidade e a velocidade da perda devem ser cuidadosamente acompanhadas[288]. A declaração de posição da European Association for the Study of Obesity sobre pessoas idosas, de 2026, ressalta que a evidência com liraglutida, semaglutida e tirzepatida nessa faixa etária é limitada e escassa acima dos 75 anos; que os idosos podem ser mais sensíveis aos eventos gastrointestinais, com risco de anorexia do envelhecimento e desnutrição; e que a farmacoterapia deve ser associada a adequação proteica e a treinamento resistido, com déficit energético moderado, individualização e supervisão próxima[294].

10.31 Alterações capilares, cutâneas e estéticas associadas à perda de peso

As terapias de maior eficácia permitem perdas de 15%, 20% ou mais do peso corporal, e grandes perdas de peso produzem alterações capilares, cutâneas e de volume facial e corporal que têm relevância clínica, psicológica e para a adesão ao tratamento. Essas alterações raramente são discutidas com o paciente, e o médico que prescreve deve saber antecipá-las, reconhecê-las e orientar a conduta. Elas devem ser interpretadas, na maior parte, como consequências da magnitude da redução da adiposidade, e não como toxicidade própria de um medicamento.

Queda de cabelo. A queda de cabelo consta das bulas e é mais frequente nas mulheres: 3% com a semaglutida 2,4 mg (4% nas mulheres) e 5,8% com 7,2 mg (8,4% nas mulheres)[625], e 4% a 5% com a tirzepatida (7,1% nas mulheres e 0,5% nos homens), contra cerca de 1% com placebo; a bula da tirzepatida registra que a queda de cabelo se associou à redução de peso e que nenhuma pessoa interrompeu o tratamento por esse motivo nos ensaios[631]. Em metanálise de 34 ensaios randomizados com 84.243 participantes, a alopecia foi cerca de três vezes mais frequente com os agonistas do receptor de GLP-1 que com placebo (6,0 contra 0,8 casos por mil pacientes-ano), principalmente nos ensaios com tirzepatida[751]. Em metanálise de estudos observacionais, a chance de alopecia não cicatricial foi cerca de 40% maior, sem associação com a alopecia areata[752], e, em coorte com emulação de ensaio-alvo, o excesso foi de cerca de dois a três casos por mil pessoas-ano, restrito à alopecia não cicatricial[753]. O padrão

predominante é o eflúvio telógeno, além do possível desmascaramento da alopecia androgenética[754]. Em estudo transversal, a queda acompanhou a magnitude da perda de peso e o sexo feminino e levou parte das pessoas a interromper o tratamento por conta própria[755]. Após cirurgia bariátrica, modelo de grande perda de peso, a queda ocorreu em mais da metade dos pacientes, concentrou-se no primeiro ano e associou-se a menores concentrações de zinco, ferritina e folato[756]. A magnitude e a velocidade da perda, a redução da ingestão energética e proteica e as deficiências de micronutrientes são as explicações mais plausíveis, embora um efeito farmacológico direto não possa ser excluído.

O eflúvio telógeno costuma surgir alguns meses após o início da perda de peso, é não cicatricial e, na maioria dos casos, potencialmente reversível. A queda de cabelo não deve levar automaticamente à interrupção de uma terapia eficaz. A conduta inclui:

- aconselhamento antes do início, sobretudo em mulheres e nas doses mais altas, o que reduz a interrupção do tratamento por surpresa ou temor;
- avaliação da velocidade da perda de peso, da ingestão energética e proteica, de outros medicamentos, da história prévia de alopecia e de sinais de doença sistêmica;
- investigação dirigida conforme o quadro, com hemograma, ferritina e estudo do ferro e função tireoidiana; zinco, vitamina D e outros micronutrientes devem ser avaliados conforme o risco nutricional, e não como painel uniforme para todas as pessoas, com correção das deficiências identificadas (capítulo 11). A ferritina baixa associa-se à alopecia não cicatricial em mulheres[757], mas não há demonstração de que a reposição de ferro sem deficiência trate a queda[758], e a suplementação empírica não é recomendada;
- adequação proteica durante a perda de peso, segundo os capítulos 6 e 10.30[59];
- avaliação dermatológica diante de queda persistente por mais de seis a nove meses, localizada, inflamatória, com sinais de cicatriz ou com padrão androgenético[754].

Tratamento farmacológico da queda de cabelo. Não há ensaios de tratamento da queda de cabelo em usuários de terapias baseadas em incretinas, e as opções derivam de contextos análogos. O minoxidil tópico é eficaz na alopecia androgenética de homens e mulheres em metanálise de ensaios randomizados[759] e é a opção de primeira linha quando o padrão androgenético é desmascarado ou agravado. Em ensaio randomizado brasileiro, o minoxidil oral 5 mg não foi superior ao tópico 5% na alopecia androgenética masculina e causou hipertricose em cerca de metade dos participantes[760]. Em dose baixa, o minoxidil oral reduziu a queda no eflúvio telógeno crônico em série sem grupo controle[761], e em coorte de 1.404 pacientes os efeitos adversos mais frequentes foram hipertricose (15,1%), tontura ou pré-síncope (1,7%) e retenção hídrica (1,3%)[762]. Como a pressão arterial tende a cair durante a perda de peso e a hipotensão é evento das terapias baseadas em incretinas, o minoxidil oral exige atenção à pressão arterial, à tontura e ao edema e deve ser indicado preferencialmente em conjunto com o dermatologista, nas formas persistentes.

Perda de volume facial. A perda de gordura subcutânea durante a perda de peso inclui a face e pode produzir esvaziamento temporal e malar, maior evidência de sulcos e aparência envelhecida. Em estudo de imagem em 20 pessoas tratadas com agonistas do receptor de GLP-1, sem grupo controle, o volume da região mediofacial diminuiu em mediana 9%, cerca de 7% a cada 10 kg perdidos, predominantemente no compartimento superficial e em proporção à perda de peso[763]. As revisões disponíveis interpretam o quadro como fenótipo de deflação dos tecidos moles pela perda de peso, sobreposto à anatomia e ao envelhecimento individuais, e não como doença específica de um fármaco[764,765]. Por isso, as expressões populares que associam o nome comercial de um medicamento à perda de volume facial devem ser evitadas em documentos clínicos, por sugerirem efeito próprio de um produto.

Flacidez cutânea e excesso de pele. Após grandes perdas de peso, o excesso de pele é muito frequente: após cirurgia bariátrica, atingiu os braços em 91% das mulheres e o abdome em 78% dos homens, e a maioria dos pacientes desejava cirurgia reparadora[766]. Não há estudo equivalente com a perda de peso farmacológica, mas é esperado que perdas de magnitude semelhante produzam alterações semelhantes,

influenciadas pela idade, pelo tempo de obesidade, pela exposição solar e pelas características da pele[767].

Prevenção. A preservação da massa magra é recomendada por si mesma: em metanálise de ensaios randomizados, o treinamento resistido reduziu em cerca de 93% a perda de massa magra induzida pela restrição calórica, sem reduzir a perda de gordura[393], e a ingestão proteica adequada e o treinamento resistido são recomendados durante as terapias baseadas em incretinas (capítulos 6 e 7, 10.30)[59]. Não há, porém, evidência de que essas medidas ou de que uma perda de peso mais lenta previnam a flacidez cutânea ou a perda de volume facial, e a velocidade da perda raramente foi registrada nos estudos[764,767]. A velocidade da perda deve continuar a ser definida pela eficácia, pela segurança, pela tolerabilidade, pela ingestão nutricional e pela preservação da função (10.30), e não por promessa de prevenção estética não demonstrada.

Tratamento das alterações de face e pele. Não há ensaios de intervenções estéticas em pessoas com perda de peso farmacológica; as revisões descrevem apenas relatos pequenos e sem controle[764]. Há, entretanto, intervenções aprovadas e estudadas em situações análogas, que o médico deve conhecer para orientar o encaminhamento:

- **Preenchedores de ácido hialurônico:** aprovados pela agência americana para a correção da deficiência de volume mediofacial relacionada à idade[768], com eficácia demonstrada em ensaio randomizado e duração de um a dois anos[769]. Por serem reversíveis com hialuronidase, permitem ajuste se houver recuperação de peso.
- **Bioestimuladores:** o ácido poli-L-láctico e a hidroxiapatita de cálcio foram aprovados para a correção da perda de gordura facial na lipoatrofia associada ao HIV[770,771], e o ácido poli-L-láctico foi superior ao colágeno em ensaio randomizado nos sulcos nasolabiais[772].
- **Tecnologias de energia:** o ultrassom microfocado produziu efeito modesto, restrito à flacidez facial leve a moderada[773], e não substitui a cirurgia na flacidez acentuada.
- **Cirurgia de contorno corporal:** após a perda de peso bariátrica, melhorou a função física, o bem-estar psicológico e a função social[774] e associou-se a melhor manutenção do peso, com provável viés de seleção[775]. Pessoas com grande perda de peso têm cerca de 60% mais complicações no contorno corporal[776], e o uso prévio de agonistas do receptor de GLP-1 não piorou os desfechos cirúrgicos em coorte pareada[777]. A cirurgia deve ser considerada após a estabilização do peso, e o manejo perioperatório desses fármacos segue a orientação multissocietária (10.29)[744].

Consensos de especialistas sobre o manejo estético dessas pessoas foram publicados, com financiamento da indústria e sem base em ensaios, e propõem, entre outros pontos, adiar a cirurgia estética definitiva para depois da estabilização do peso[778]. Esta diretriz não recomenda técnica estética específica como padrão de cuidado após a perda de peso farmacológica. Alterações que causem desconforto relevante podem justificar avaliação por dermatologista ou cirurgião plástico, de preferência após a estabilização do peso, com indicação individualizada. As alterações estéticas não devem ser utilizadas como argumento para limitar ou interromper o tratamento eficaz da obesidade.

Alteração	Frequência e evidência	Avaliação	Conduta

Quadro 10.8. Alterações capilares e cutâneas durante a perda de peso: avaliação e conduta

Alteração	Frequência e evidência	Avaliação	Conduta
Queda de cabelo (eflúvio telógeno; desmascaramento de alopecia androgenética)	3% a 8% contra cerca de 1% com placebo, mais em mulheres e em doses altas[625,631]; associação confirmada em metanálises[751,752]	Velocidade da perda, ingestão proteica, medicamentos, história de alopecia; hemograma, ferritina e função tireoidiana conforme o quadro; outros micronutrientes conforme o risco nutricional	Aconselhamento prévio; correção de deficiências; minoxidil tópico no padrão androgenético[759]; minoxidil oral em dose baixa nas formas persistentes, com atenção à pressão arterial[761,762]; dermatologista se persistente por mais de 6 a 9 meses ou atípica
Perda de volume facial	Redução mensurável, proporcional à perda de peso, com variação individual; cerca de 7% a cada 10 kg em estudo pequeno de imagem[763]	Impacto para a pessoa; estabilidade do peso	Aconselhamento; avaliação por dermatologista ou cirurgião plástico após estabilização, se houver desconforto relevante; preenchedores e bioestimuladores com evidência indireta[768,772]
Flacidez cutânea e excesso de pele	Muito frequente após grandes perdas, extrapolada da cirurgia bariátrica[766]	Regiões acometidas, sintomas funcionais (intertrigo, dor, limitação), estabilidade do peso	Treinamento resistido e proteína pela saúde muscular; cirurgia de contorno após estabilização[774]; tecnologias de energia apenas na flacidez leve[773]

10.32 Gestação, lactação e contracepção

Medicamentos para perda de peso não devem ser utilizados durante a gestação e não são recomendados de rotina na lactação, situação em que a decisão deve ser individualizada por medicamento (capítulo 15). A perda de peso farmacológica durante a gravidez não tem benefício estabelecido e pode expor a gestante e o feto a riscos. Em mulheres com potencial reprodutivo, a escolha deve considerar o planejamento da gravidez, a contracepção, o período necessário para a suspensão antes da concepção e as interações com contraceptivos orais[555]:

- **Semaglutida:** deve ser suspensa pelo menos dois meses antes de uma gravidez planejada, em razão de sua meia-vida longa.
- **Tirzepatida e orforglipron:** por reduzirem o esvaziamento gástrico, podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. Recomenda-se trocar para método não oral ou associar método de barreira durante cerca de quatro semanas após o início e após cada aumento de dose[129,779]; a bula brasileira da tirzepatida recomenda essa precaução em mulheres com sobrepeso ou obesidade, e a informação europeia a dispensa; esta diretriz adota a abordagem mais conservadora (capítulo 15)[720,721]. A tirzepatida deve ser suspensa pelo menos um mês antes de gravidez planejada, segundo a bula brasileira e a informação europeia do produto[720,721].
- **Topiramato e fentermina-topiramato:** são teratogênicos. Exigem contracepção eficaz e, nos Estados Unidos, testes de gravidez durante o tratamento com a associação[563].

A perda de peso pode restaurar a ovulação em mulheres com SOMP, e gestações não planejadas devem ser prevenidas com orientação contraceptiva adequada[282]. A escolha do método contraceptivo, a interação com contraceptivos orais e a conduta diante da exposição inadvertida na gestação estão detalhadas no capítulo 15.

10.33 Preparações magistrais, individualização de dose e produtos irregulares

Princípio geral. O tratamento da obesidade em escala populacional exige diversidade de estratégias terapêuticas e de modelos de acesso. A demanda pelas terapias baseadas em incretinas superou a capacidade de produção: houve escassez oficialmente reconhecida de semaglutida e de tirzepatida nos Estados Unidos entre 2022 e 2025[780,781] e de agonistas do receptor de GLP-1 na União Europeia a partir

de 2022[782]. A Organização Mundial da Saúde projeta que essas terapias alcançarão menos de 10% das pessoas que delas poderiam se beneficiar até 2030 e conclamou ações sobre produção, preço e preparo dos sistemas de saúde[25,783].

Regulação em cada território. A legalidade das preparações manipuladas difere entre os países e deve ser verificada no local de prescrição. No Brasil, a manipulação magistral é regulamentada pela ANVISA. Nos Estados Unidos, a FDA declarou encerradas as escassezes de tirzepatida, em dezembro de 2024, e de semaglutida, em fevereiro de 2025, e encerrou em 2025 a tolerância que permitia sua manipulação rotineira, mantida apenas a exceção individual com diferença clínica documentada[784]. No Canadá, a preparação magistral é admitida para necessidades específicas de pacientes, sob condições regulatórias próprias; a produção de cópias em escala ou destinada a substituir produtos autorizados pode ser caracterizada como fabricação e está sujeita aos requisitos federais correspondentes, e não há semaglutida sintética autorizada[591,785]. Na União Europeia, as fórmulas magistrais estão excluídas da legislação farmacêutica comum e seguem normas nacionais[786], e as agências reguladoras alertaram para o aumento de produtos ilegais e falsificados vendidos pela internet[787].

Preparações industrializadas e preparações magistrais regulamentadas podem ocupar papéis distintos e complementares, conforme a legislação, a disponibilidade, a necessidade individual e a capacidade dos sistemas de saúde. A origem industrial ou magistral de uma preparação não determina, isoladamente, sua relevância clínica. A avaliação deve considerar a qualidade farmacêutica, a legalidade, a rastreabilidade, a evidência do princípio ativo e da estratégia terapêutica, a adequação da dose, a segurança, a necessidade individual e a possibilidade de acesso e de continuidade do tratamento. Esta diretriz não estabelece preferência comercial entre essas modalidades; estabelece critérios científicos, clínicos e regulatórios para seu uso responsável.

Fundamento científico. A titulação individualizada, a dose mínima efetiva e as doses intermediárias têm fundamento na relação entre dose e resposta demonstrada nos ensaios clínicos (10.7). Esse fundamento pertence ao princípio ativo e à estratégia terapêutica, e não à origem da preparação. A atividade farmacológica esperada depende da identidade e da qualidade do princípio ativo, da dose, da forma farmacêutica, do perfil de liberação quando aplicável, da estabilidade e do cumprimento dos requisitos técnicos e sanitários da preparação. O perfil de liberação merece atenção específica: a naltrexona-bupropiona e a fentermina-topiramato aprovadas são formulações de liberação prolongada, e uma preparação de liberação imediata com os mesmos princípios ativos terá outro perfil de absorção, de concentração máxima e de tolerabilidade. Os ensaios dose-resposta do topiramato isolado, da naltrexona-bupropiona e da fentermina-topiramato demonstram benefício também com doses inferiores às máximas[297,567,661].

Marco legal no Brasil. A preparação magistral é atividade regulamentada. A farmácia é definida em lei como estabelecimento de saúde, e a farmácia com manipulação é uma de suas modalidades[788]. As Boas Práticas de Manipulação definem a preparação magistral como aquela feita a partir de prescrição destinada a um paciente individualizado, exigem sistema de garantia da qualidade, controle de matérias-primas e responsabilidade farmacêutica, e preveem a manipulação quando a dose, a concentração ou a forma farmacêutica necessária não está disponível no mercado; a mesma norma veda a dispensação de manipulados em substituição a medicamentos industrializados e a propaganda de preparações magistrais[789]. Para os agonistas do receptor de GLP-1 há regras adicionais. Desde agosto de 2025, a manipulação de moléculas biológicas, como a semaglutida, só é admitida com insumo do fabricante avaliado no registro brasileiro, e a importação e a manipulação de semaglutida sintética estão proibidas enquanto não houver produto sintético registrado; a tirzepatida, de insumo sintético com produto registrado no país, pode ser manipulada, com insumo importado por distribuidor autorizado, análise de cada lote em laboratório habilitado e ensaios mínimos de identidade, teor, impurezas, esterilidade e endotoxinas[790,791]. Em 2026, a ANVISA anunciou proposta de norma específica sobre importação e manipulação desses insumos, ainda não concluída na data desta versão[792]. Para os anorexígenos, a manipulação só é admitida para substâncias contidas em medicamentos registrados, o que inclui a sibutramina e exclui a anfepramona, o femproporex e o mazindol, sem registro no país[531,547]. A fentermina consta da lista de substâncias anorexígenas sob controle especial, mas não foi identificado

medicamento registrado com essa substância no Brasil. A naltrexona, a bupropiona e o topiramato integram a lista de substâncias sujeitas a receita de controle especial, e o orlistate não está sujeito a controle especial[793].

Situação atual das terapias baseadas em incretinas manipuladas no Brasil. Em agosto de 2025, a ANVISA estabeleceu critérios para a importação e a manipulação de insumos farmacêuticos ativos agonistas do receptor de GLP-1. Insumos biotecnológicos só podem ser importados para manipulação quando provenientes do fabricante do medicamento registrado, e a manipulação de insumo sintético só é admitida quando houver medicamento registrado com o mesmo insumo sintético. Como a semaglutida registrada no Brasil é biotecnológica, a manipulação de semaglutida sintética não está autorizada na data desta versão[790]. Em 2026, a ANVISA suspendeu a produção de tirzepatida de estabelecimento que comercializava produto padronizado, não individualizado e sem prescrição, por desacordo com a definição de preparação magistral, e determinou a apreensão de produtos de tirzepatida sem registro e de fabricante não identificado[794]. Esses atos aplicam-se às condições sanitárias da preparação e não alteram o princípio da R92.

Marco legal nos Estados Unidos. A lei federal prevê a manipulação por farmácias, mediante prescrição para paciente individual, e por instalações de produção terceirizada sob regime regulatório próprio. A farmácia não pode produzir regularmente cópias essencialmente equivalentes a medicamentos comercialmente disponíveis, mas a alteração feita para um paciente identificado, que produza para ele diferença clinicamente significativa determinada pelo prescritor, como uma dose ou forma farmacêutica diferente, não constitui cópia[795]. Com o fim da escassez, encerrou-se em 2025 a tolerância para a produção em larga escala de cópias de semaglutida e de tirzepatida, mantendo-se a preparação individualizada nas condições da lei[796].

Marco legal na União Europeia. A diretiva que rege os medicamentos industrializados não se aplica ao medicamento preparado em farmácia segundo prescrição para paciente individual (fórmula magistral) nem ao preparado segundo farmacopeia para os pacientes da própria farmácia (fórmula oficinal)[797]. O Conselho da Europa estabeleceu requisitos de qualidade e segurança para medicamentos preparados em farmácias para necessidades especiais dos pacientes, com avaliação de risco, boas práticas de preparação e padrões de farmacopeia, cuja aplicação é regulamentada por cada país[798].

Posição das sociedades científicas. As diretrizes e declarações americanas e canadense recomendam contra o uso de versões manipuladas não aprovadas das terapias baseadas em incretinas[24,53,555,799,800]. Essas posições foram formuladas no contexto da escassez e da produção em larga escala de cópias, e a recomendação canadense corresponde a nível de evidência 4, grau D, por consenso[24]. Em 2026, a The Obesity Society reconheceu que a manipulação individualizada pode ter papel apropriado quando atende a necessidade específica de um paciente, distinguindo-a da produção em massa e da adição de vitaminas apresentada como personalização[559]. O Colégio Americano de Farmácia Clínica, em opinião de 2025, recomenda, quando preparações manipuladas forem utilizadas, a escolha de farmácias idôneas e o monitoramento do paciente[801].

Segurança comum a todas as preparações. A segurança depende do cumprimento das boas práticas, da qualidade e da rastreabilidade do insumo, da precisão da preparação, do controle de qualidade e da orientação correta da administração[789,802]. A orientação sobre dose e dispositivo de aplicação é especialmente importante em preparações injetáveis em frasco de múltiplas doses: a agência americana descreveu administrações de 5 a 20 vezes a dose pretendida por confusão entre miligramas, mililitros e unidades da seringa[803]. A notificação de eventos adversos ao sistema de farmacovigilância aplica-se igualmente a preparações industrializadas e magistrais.

Produtos irregulares e falsificados. Situação inteiramente distinta é a dos produtos falsificados, clandestinos, de origem ou composição não verificável, vendidos sem prescrição ou rotulados para pesquisa. Suplementos vendidos para emagrecer foram o grupo mais frequentemente adulterado com fármacos não declarados, principalmente sibutramina[804], e suplementos para emagrecimento estão entre as principais causas de lesão hepática por produtos naturais e suplementos[805]. A Organização Mundial da Saúde emitiu alerta sobre semaglutida falsificada[806], e as agências europeias alertaram para

o aumento de medicamentos ilegais[807]. Em produtos de semaglutida adquiridos de vendedores on-line sem prescrição, a análise laboratorial encontrou teor divergente do rotulado, pureza muito inferior à declarada e endotoxinas em todos os frascos[808]. A agência americana registrou centenas de notificações de eventos adversos com produtos não aprovados[745]. Esses produtos não se confundem com a farmácia magistral regulamentada e não devem ser utilizados.

10.34 Acesso, custo e farmacoterapia em diferentes níveis de recurso

Uma diretriz brasileira não pode ignorar o custo e a desigualdade de acesso. Maior eficácia média não significa maior efetividade populacional quando o tratamento não pode ser adquirido, é interrompido por custo, exige logística inviável ou não está disponível no sistema de saúde[41,295]. A desigualdade de acesso é internacional: o preço do mesmo medicamento varia muitas vezes entre países, e apenas pequena fração das pessoas elegíveis recebe farmacoterapia mesmo em países de alta renda[516]. A Organização Mundial da Saúde recomendou estratégias de compra conjunta e de preços diferenciados para ampliar o acesso às terapias baseadas em incretinas[25].

A avaliação econômica deve considerar não apenas o custo do medicamento, mas também os custos relacionados às complicações, às hospitalizações, aos procedimentos e à incapacidade ao longo do tempo. Custo-efetividade e economia direta são conceitos distintos: um tratamento pode ser custo-efetivo e ainda assim aumentar o gasto absoluto do sistema, e o resultado depende do medicamento, da população, da duração do tratamento, do preço e da estrutura do sistema de saúde. A Organização Mundial da Saúde condicionou sua recomendação justamente ao custo atual, ao preparo dos sistemas de saúde e às implicações para a equidade[25,783].

É cientificamente inadequado considerar inútil um medicamento de menor eficácia média se ele tem evidência, é seguro para aquela pessoa, é acessível, pode ser mantido e produz benefício clinicamente relevante. Da mesma forma, o baixo custo não justifica o uso de terapia de baixo benefício ou de risco inadequado quando existem alternativas viáveis.

A organização por níveis de cuidado definida no capítulo 3 aplica-se à farmacoterapia. Opções de menor custo com evidência incluem a liraglutida genérica, o orlistate, a sibutramina, nas pessoas selecionadas, e, fora da bula, o topiramato e a metformina. Uma estratégia possível, considerada pelo consenso americano de 2025, é utilizar a terapia de maior eficácia na fase de indução e uma terapia de menor custo na manutenção, com monitoramento da recorrência[53]. O plano terapêutico deve buscar a melhor relação entre eficácia, segurança, sustentabilidade e acesso.

10.35 Fármacos em desenvolvimento clínico avançado

Esta diretriz incorpora intervenções farmacológicas após sua aprovação por agência reguladora e com base em evidência publicada (capítulo 3). Esta seção não contém recomendação de uso. Seu objetivo é informar o estado atual da pesquisa e alertar para o risco do uso de produtos não aprovados, que já circulam no Brasil e em outros países por canais irregulares.

Retatrutida. É agonista simultâneo dos receptores de GIP, de GLP-1 e de glucagon, de aplicação semanal. No ensaio de fase 2, reduziu o peso em até 24,2% em 48 semanas, na dose de 12 mg[809]. No primeiro ensaio de fase 3, TRIUMPH-1, com 2.339 adultos com obesidade sem diabetes, publicado em 2026, a retatrutida reduziu o peso em 17,6%, 23,7% e 25,0% com as doses de 4, 9 e 12 mg, contra 3,9% com placebo, em 80 semanas, com redução da dor da osteoartrite de joelho e eventos predominantemente gastrointestinais; houve hipotensão dependente da dose e disestesia, alteração da sensibilidade cutânea, mais frequente do que com placebo[810]. Nos ensaios de fase 3 TRIUMPH-1-OSA, sem diabetes, e TRIUMPH-2-OSA, com diabetes tipo 2, em adultos com apneia obstrutiva do sono moderada a grave e sobrepeso ou obesidade, as doses de 9 e 12 mg reduziram o índice de apneia-hipopneia em 22,7 a 25,0 eventos por hora a mais que o placebo sem diabetes e em 16,0 a 17,8 eventos por hora a mais com diabetes, em 80 semanas[811]. Esses resultados ainda estão em análise regulatória, e a dose, o perfil de segurança e as condições de uso poderão ser modificados. Em julho de 2026, a ANVISA informou

que a retatrutida não estava aprovada em nenhum país e que não havia pedido de registro na agência brasileira nem em agências internacionais[812].

Outros agentes. No ensaio de fase 3 REDEFINE 1, a associação de cagrilintida, análogo da amilina, com semaglutida reduziu o peso em 20,4%, contra 3,0% com placebo, em 68 semanas, com eventos gastrointestinais em 80% dos participantes, contra 40% com placebo[813]. A maridebarte cafraglutida, que associa o antagonismo do receptor de GIP ao agonismo do receptor de GLP-1, com aplicação mensal, reduziu o peso em até 16,2% em 52 semanas no ensaio de fase 2[814]. A petrelintida, análogo de longa ação da amilina humana de aplicação semanal, reduziu o peso em até 10,7%, contra 1,7% com placebo, em 42 semanas, no ensaio de fase 2 ZUPREME-1, com 493 participantes, com náusea em 20% contra 6% e baixa taxa de interrupção por eventos gastrointestinais; os ensaios de fase 3 estão em andamento[815]. Esses agentes não estão aprovados no Brasil na data de corte desta diretriz.

Orientação diante da realidade atual. Enquanto não houver aprovação regulatória, esses fármacos só devem ser utilizados em ensaios clínicos registrados e aprovados por comitê de ética em pesquisa. Os produtos vendidos como retatrutida ou como outras moléculas em investigação, inclusive os rotulados "para pesquisa", não têm identidade, dose, qualidade ou segurança garantidas. A ANVISA alerta que podem não conter o princípio ativo declarado, que têm sido apreendidos como contrabando nas fronteiras brasileiras e que o comércio de medicamentos irregulares constitui crime[812]. O mesmo risco se aplica às falsificações de medicamentos aprovados, como a semaglutida falsificada identificada no Brasil, no Reino Unido e nos Estados Unidos (10.33)[806]. O médico deve perguntar ativamente sobre o uso desses produtos, orientar sua interrupção, avaliar eventos adversos e notificá-los à ANVISA. Os fármacos que vierem a ser aprovados serão avaliados nas atualizações desta diretriz, com os mesmos critérios aplicados às demais intervenções.

10.36 Interações medicamentosas e associações a evitar

Grande parte das pessoas em tratamento da obesidade usa outros medicamentos, em especial psicofármacos, anti-hipertensivos, antidiabéticos, anticoagulantes, hormônios e antiepilépticos. O médico que trata a obesidade deve revisar toda a medicação em uso antes de prescrever e a cada mudança, porque as interações podem causar eventos graves, como síndrome serotoninérgica, crise hipertensiva, convulsões, abstinência opioide precipitada e falha contraceptiva.

Princípios.

- **Um único fármaco de ação central de cada vez.** A sibutramina não deve ser associada a outros fármacos de ação central para redução de peso ou para transtornos psiquiátricos, o que inclui a lisdexanfetamina, a bupropiona e a naltrexona-bupropiona, nem a outros serotoninérgicos, como ISRS, IRSN, triptanos e tramadol[816,817].
- **Inibidores da monoamina oxidase.** Sibutramina, bupropiona, naltrexona-bupropiona, fentermina, anfepramona, fentermina-topiramato e lisdexanfetamina são contraindicadas com IMAO, inclusive linezolida e azul de metileno intravenoso, com intervalo mínimo de 14 dias[549,563,816,818–821].
- **Lisdexanfetamina e bupropiona.** Não há contraindicação formal, mas a bupropiona inibe fortemente o CYP2D6 e aumenta a exposição à dextroanfetamina, com efeito pressor aditivo, risco de síndrome serotoninérgica e redução do limiar convulsivo; a associação deve ser evitada e, se imprescindível, conduzida com dose baixa, titulação lenta e monitoramento[820,822,823].
- **Bupropiona.** É contraindicada no transtorno convulsivo e na bulimia ou anorexia nervosa atual ou prévia, o que exige rastrear transtornos alimentares antes do início; deve ser usada com extrema cautela com fármacos que reduzem o limiar convulsivo e evitada com o tamoxifeno[818,822,823].
- **Naltrexona-bupropiona e opioides.** Não deve ser usada por quem usa opioides cronicamente e deve ser suspensa pelo menos 3 dias antes de tratamento opioide programado[818,824].
- **Absorção oral.** O orlistate reduz a absorção de levotiroxina, ciclosporina, amiodarona, anticonvulsivantes, antirretrovirais e vitaminas lipossolúveis; os agonistas do receptor de GLP-1

e GIP retardam o esvaziamento gástrico e exigem monitoramento de fármacos orais de índice terapêutico estreito[625,631,825].

O Quadro 10.9 reúne as principais associações, a posição das bulas e agências reguladoras e a conduta prática. As interações com contraceptivos estão detalhadas no capítulo 15, e as dos medicamentos que causam ganho de peso, em 10.24 e 10.25.

Quadro 10.9. Interações medicamentosas e associações a evitar com fármacos usados no tratamento da obesidade

Associação	Mecanismo e risco	Posição das bulas e agências	Conduta prática
Sibutramina + lisdexanfetamina	Efeito noradrenérgico e serotoninérgico somado à liberação de dopamina e noradrenalina; elevação aditiva da pressão e da frequência cardíaca; síndrome serotoninérgica	Contraindicada por classe: a bula brasileira da sibutramina contraindica outros fármacos de ação central para redução de peso ou para transtornos psiquiátricos	Não associar; no transtorno de compulsão alimentar, escolher um dos dois[816,817,820]
Sibutramina + bupropiona ou naltrexona-bupropiona	Inibição aditiva da recaptação de noradrenalina; efeito pressor e taquicardia	Contraindicada por classe, pelas mesmas cláusulas	Não associar; usar um único fármaco de ação central de cada vez[816--818]
Lisdexanfetamina + bupropiona	A bupropiona inibe fortemente o CYP2D6 e aumenta a exposição à dextroanfetamina; efeito catecolaminérgico aditivo; síndrome serotoninérgica; redução do limiar convulsivo	Sem contraindicação formal; cautela	Evitar; se imprescindível, dose inicial baixa, titulação lenta, pressão e frequência cardíaca a cada consulta e vigilância de sintomas serotoninérgicos e de convulsões. A bupropiona pode causar falso-positivo para anfetamina na triagem urinária[820,822,823]
Sibutramina + ISRS, IRSN, triptanos, tramadol, fentanil, dextrometorfano, petidina, lítio ou triptofano	Excesso serotoninérgico; síndrome serotoninérgica potencialmente fatal	Contraindicada	Não associar; se houver necessidade de ISRS ou IRSN, escolher outro tratamento para a obesidade[816,817]
Sibutramina + inibidores da monoamina oxidase (IMAO)	Crise hipertensiva; síndrome serotoninérgica	Contraindicada	Intervalo mínimo de 14 dias nos dois sentidos[816,817]
Sibutramina + outros anorexígenos ou simpaticomiméticos (fentermina, anfepramona, efedrina, pseudoefedrina, descongestionantes)	Efeito pressor aditivo; hipertensão, taquicardia e arritmia	Anorexígenos centrais: contraindicada; descongestionantes: cautela	Não associar anorexígenos; orientar a evitar antigripais com descongestionante[816,817]
Sibutramina + inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina, cimetidina)	Maior exposição à sibutramina e maior efeito pressor	Cautela	Monitorar pressão e frequência cardíaca; preferir alternativa ao inibidor[816,817]
Bupropiona ou naltrexona-bupropiona + IMAO, linezolida ou azul de metileno intravenoso	Acúmulo de catecolaminas; reações hipertensivas	Contraindicada	Intervalo de 14 dias; não iniciar durante linezolida ou azul de metileno intravenoso[818,821,822]
Bupropiona + fármacos que reduzem o limiar convulsivo (antipsicóticos, antidepressivos, teofilina, corticoide sistêmico, outra bupropiona)	Efeito pró-convulsivante dependente da dose	Extrema cautela; contraindicada no transtorno convulsivo, na bulimia ou anorexia nervosa atual ou prévia e na suspensão abrupta de álcool, benzodiazepínicos, barbitúricos ou anticonvulsivantes	Rastrear transtornos alimentares e convulsões; dose baixa com titulação lenta; nunca duplicar a bupropiona; teto de 360 mg/dia na naltrexona-bupropiona[818,822]

Associação	Mecanismo e risco	Posição das bulas e agências	Conduta prática
Bupropiona + substratos do CYP2D6 (venlafaxina, nortriptilina, imipramina, sertralina, haloperidol, risperidona, metoprolol, flecainida)	Toxicidade do substrato: antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, bradicardia com metoprolol	Cautela; pode ser necessário reduzir a dose do substrato	Iniciar o substrato em dose baixa ou reduzi-la; monitorar frequência cardíaca, efeitos extrapiramidais e nível sérico de tricíclicos[818,822]
Bupropiona + tamoxifeno	Bloqueio da ativação do tamoxifeno pelo CYP2D6; menor eficácia antineoplásica	Evitar	Não usar bupropiona nem naltrexona-bupropiona com tamoxifeno (capítulo 16)[822,823]
Bupropiona + levodopa ou amantadina; antirretrovirais indutores do CYP2B6 (ritonavir, lopinavir, efavirenz); clopidogrel; digoxina	Toxicidade no sistema nervoso central; alteração da exposição à bupropiona; queda da digoxina	Cautela; evitar com os antirretrovirais citados	Ajustar doses; dosar a digoxina[818]
Naltrexona-bupropiona + opioides	Bloqueio dos receptores opioides: analgesia ineficaz, abstinência precipitada e risco de overdose se houver tentativa de vencer o bloqueio	Não usar em uso crônico de opioide nem com metadona ou buprenorfina	Suspender pelo menos 3 dias antes de opioide programado; na cirurgia de urgência, informar a anestesia[818,824,826]
Fentermina, anfepramona, fentermina-topiramato ou lisdexanfetamina + IMAO, linezolida ou azul de metileno intravenoso	Liberação de catecolaminas sem degradação; crise hipertensiva	Contraindicada	Intervalo de 14 dias[549,563,819,820]
Fentermina ou anfepramona + outros anorexígenos ou serotoninérgicos	Efeito simpático ou serotoninérgico aditivo; histórico de hipertensão pulmonar e valvopatia com associações anorexígenas	Anfepramona: contraindicada com outros anorexígenos; fentermina: não recomendada com outros produtos para perda de peso, incluindo ISRS	Monoterapia anorexígena; ISRS apenas com justificativa e monitoramento[549,819]
Lisdexanfetamina + serotoninérgicos (ISRS, IRSN, tricíclicos, triptanos, tramadol, fentanil, lítio, buspirona, erva-de-são-joão)	Síndrome serotoninérgica; fluoxetina e paroxetina também inibem o CYP2D6	Cautela	Dose inicial baixa e titulação lenta; suspender ambos se surgirem sintomas[820]
Lisdexanfetamina + alcalinizantes urinários (bicarbonato de sódio)	Menor excreção renal da anfetamina; toxicidade	Evitar	Evitar o uso conjunto[820]
Anfepramona + anestésicos gerais, guanetidina, metildopa ou fenotiazinas	Arritmia perioperatória; perda do efeito anti-hipertensivo; antagonismo do efeito anorexígeno	Cautela	Suspender antes de cirurgia eletiva[819]
Topiramato ou fentermina-topiramato + valproato	Hiperamonemia com ou sem encefalopatia; hipotermia	Cautela	Evitar o topiramato como tratamento da obesidade em quem usa valproato; dosar amônia diante de letargia, vômitos ou hipotermia[563,827]
Topiramato + outros inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida, zonisamida)	Acidose metabólica e nefrolitíase aditivas	Evitar	Medir bicarbonato antes e durante; orientar hidratação[563,827]
Topiramato + contraceptivo oral	Indução enzimática dependente da dose: menor eficácia contraceptiva e sangramento de escape, sobretudo acima de 200 mg/dia	Monitorar	Com doses antiepilépticas, preferir DIU ou método não hormonal; na fentermina-topiramato, manter contracepção eficaz, pois a gestação é contraindicação[563,827]
Topiramato + álcool e depressores do sistema nervoso central	Sedação, tontura e déficit cognitivo aditivos	Cautela	Orientar sobre direção de veículos e consumo de álcool[563,827]

Associação	Mecanismo e risco	Posição das bulas e agências	Conduta prática
Topiramato + fenitoína ou carbamazepina; amitriptilina; diuréticos espoliadores de potássio; pioglitazona	Queda do topiramato com indutores; aumento da amitriptilina; hipocalemia	Monitorar	Medir potássio; ajustar a dose pela resposta clínica[827]
Orlistate + levotiroxina	Menor absorção; hipotireoidismo	Monitorar	Separar as tomadas por pelo menos 4 horas; dosar TSH após o início[825,828]
Orlistate + ciclosporina	Menor absorção; risco de rejeição de enxerto	Não recomendada na Europa; nos EUA, tomar a ciclosporina 3 horas após o orlistate	Dosar o nível sérico[825,828]
Orlistate + amiodarona, anticonvulsivantes ou antirretrovirais	Menor absorção de fármacos lipofílicos: arritmia, convulsões, falha virológica	Monitorar	Na epilepsia e no HIV, preferir outro fármaco ou monitorar de perto[825]
Orlistate + varfarina, vitaminas lipossolúveis ou acarbose	Má absorção de vitamina K e de vitaminas lipossolúveis; variação do INR	Varfarina: monitorar; acarbose: evitar	Polivitamínico 2 horas antes ou depois; INR frequente[825,828]
Orlistate + contraceptivo oral	Diarreia intensa pode reduzir a eficácia contraceptiva	Cautela	Método adicional se houver diarreia grave[825]
Agonistas do receptor de GLP-1 e GIP + fármacos orais de índice terapêutico estreito (varfarina, anticonvulsivantes, levotiroxina, lítio)	Esvaziamento gástrico lento altera a absorção; com a semaglutida oral, a exposição à levotiroxina aumentou 33%	Monitorar	INR, TSH e níveis séricos após o início e após cada escalonamento[625,631,779,829]
Agonistas do receptor de GLP-1 e GIP + insulina ou sulfonilureia	Hipoglicemia por efeito aditivo	Cautela	Reduzir a dose de insulina ou de sulfonilureia ao iniciar[625,631,779,829]
Tirzepatida ou orforglipron + contraceptivo oral	Esvaziamento gástrico lento; menor eficácia contraceptiva	Método não oral ou barreira por 4 semanas (tirzepatida) ou 30 dias (orforglipron) após o início e após cada escalonamento	Orientar por escrito (capítulo 15)[631,779]
Orforglipron + inibidores fortes ou indutores do CYP3A4; sinvastatina	Maior ou menor exposição ao orforglipron; maior exposição à sinvastatina	Inibidor forte: dose máxima de 9 mg; indutor forte: evitar; sinvastatina até 20 mg/dia	Revisar a prescrição antes do início[779]
Agonistas do receptor de GLP-1 e GIP + procedimentos com sedação	Resíduo gástrico e risco de broncoaspiração	Cautela	Informar a equipe e seguir o protocolo anestésico (10.29)[625,631,744]
Metformina + contraste iodado	Acúmulo de metformina se houver nefropatia por contraste; acidose láctica	Suspender no exame, ou antes, se a taxa de filtração estiver entre 30 e 60 mL/min/1,73 m², com hepatopatia, etilismo, insuficiência cardíaca ou contraste intra-arterial	Reavaliar a função renal em 48 horas antes de reiniciar[830,831]
Fluoxetina + IMAO, pimozida ou tioridazina; substratos do CYP2D6	Excesso serotoninérgico; prolongamento do QT; inibição do CYP2D6	IMAO, pimozida e tioridazina: contraindicada; aguardar 5 semanas após suspender a fluoxetina antes de um IMAO	Lembrar a meia-vida longa; a fluoxetina com sibutramina é contraindicada[816,832]
Serotoninérgicos, inclusive bupropiona e sibutramina, + azul de metileno intravenoso	O azul de metileno é potente IMAO; toxicidade grave do sistema nervoso central	Em geral, não administrar	Em cirurgia eletiva, suspender o serotoninérgico 2 semanas antes (5 semanas para a fluoxetina)[821]

IMAO: inibidores da monoamina oxidase; ISRS: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; IRSN: inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. "Contraindicada por classe" indica que a proibição decorre da redação genérica da bula da sibutramina, sem citação nominal do fármaco associado. Posições segundo as bulas norte-americanas, europeias, canadense e brasileira e comunicados das agências reguladoras.

10.37 Segurança oftalmológica dos fármacos usados no tratamento da obesidade

Vários fármacos usados no tratamento da obesidade têm efeitos oculares descritos em bula, alguns graves e de instalação aguda. O médico deve conhecer as contraindicações por glaucoma, orientar a pessoa sobre os sintomas de alerta e encaminhar com urgência quando necessário.

- **Topiramato e fentermina-topiramato:** podem causar miopia aguda com glaucoma secundário de ângulo fechado, em geral no primeiro mês de uso, mas possível a qualquer momento, e defeitos de campo visual. Dor ocular, visão turva súbita ou redução da acuidade exigem suspender o fármaco o mais rapidamente possível e encaminhar com urgência ao oftalmologista. O glaucoma é contraindicação da fentermina-topiramato nos Estados Unidos[563,833].
- **Simpaticomiméticos:** o glaucoma é contraindicação da fentermina e da anfepramona nas bulas norte-americanas e canadense[549,834,835]. A bula europeia da sibutramina contraindicava seu uso no glaucoma de ângulo estreito e pedia cautela no glaucoma de ângulo aberto; a bula brasileira não traz essa contraindicação, mas orienta informar a presença de glaucoma e registra visão turva após a comercialização[836,837].
- **Bupropiona e naltrexona-bupropiona:** a dilatação pupilar pode desencadear crise de glaucoma de ângulo fechado em pessoas com ângulo anatomicamente estreito, o que consta como advertência na bula americana[818].
- **Lisdexanfetamina:** não há advertência ocular formal na bula americana; há relatos após a comercialização de midríase, diplopia, dificuldade de acomodação e visão turva[820,838].
- **Semaglutida e tirzepatida:** a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica é efeito adverso muito raro da semaglutida (10.29)[628]. A melhora glicêmica rápida pode piorar transitoriamente a retinopatia diabética, o que consta da bula americana da tirzepatida e foi observado com a semaglutida no SUSTAIN-6[233,631,839].

O Quadro 10.10 resume essas condutas.

Quadro 10.10. Segurança oftalmológica dos fármacos usados no tratamento da obesidade

Fármaco	Efeito ocular	Posição em bula	Conduta
Topiramato	Miopia aguda com glaucoma secundário de ângulo fechado; defeitos de campo visual	Advertência (Estados Unidos)	Orientar sobre sintomas; diante de dor ocular ou visão turva súbita, suspender e encaminhar com urgência
Fentermina-topiramato	Idem; glaucoma	Glaucoma: contraindicação (Estados Unidos)	Não usar no glaucoma; mesma orientação do topiramato
Fentermina e anfepramona	Midríase e elevação da pressão intraocular	Glaucoma: contraindicação (Estados Unidos e Canadá)	Não usar no glaucoma
Sibutramina	Visão turva; risco no ângulo estreito	Glaucoma de ângulo estreito: contraindicação na Europa; Brasil: informar glaucoma	Evitar no glaucoma de ângulo fechado; cautela no de ângulo aberto
Bupropiona e naltrexona-bupropiona	Glaucoma de ângulo fechado por midríase	Advertência (Estados Unidos)	Avaliação oftalmológica antes do início se houver ângulo estreito conhecido ou suspeito
Lisdexanfetamina	Midríase, diplopia, visão turva	Sem advertência formal (Estados Unidos)	Investigar sintomas visuais novos
Semaglutida	Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (muito rara); piora transitória da retinopatia diabética	Efeito muito raro (Europa)	Perda visual súbita: avaliação urgente; fundoscopia em quem tem retinopatia

Fármaco	Efeito ocular	Posição em bula	Conduta
Tirzepatida	Piora transitória da retinopatia diabética	Advertência (Estados Unidos)	Fundoscopia antes e durante o tratamento em quem tem retinopatia

10.38 Limitações da evidência

- A maior parte dos ensaios tem duração de um a três anos, enquanto o tratamento da obesidade é, em regra, de longo prazo.
- Os ensaios com desfechos clínicos concentram-se na semaglutida e na tirzepatida, e as conclusões sobre um fármaco não devem ser estendidas automaticamente a outros.
- Há poucas comparações diretas entre fármacos.
- A evidência sobre associações não padronizadas, redução de dose e estratégias de retirada é limitada.
- As populações com transtornos mentais graves, pessoas idosas frágeis e populações latino-americanas estão sub-representadas nos ensaios.
- A segurança de muito longo prazo das terapias mais recentes ainda está em construção.
- Nenhum ensaio com semaglutida ou tirzepatida mediu a sede ou a ingestão de líquidos; a contribuição da redução da sede para a depleção de volume é inferida de estudos com outros agonistas da classe e de estudos em animais.
- As causas da fadiga durante a farmacoterapia não foram estudadas diretamente.
- As alterações capilares, cutâneas e de volume facial com a perda de peso farmacológica foram estudadas sobretudo em estudos observacionais, e as intervenções para corrigi-las não foram avaliadas em ensaios controlados nesse contexto.

10.39 Síntese clínica

A farmacoterapia moderna da obesidade deve evitar dois extremos: tratar todas as pessoas com o medicamento de maior perda de peso média, e limitar-se aos fármacos mais antigos apenas por custo ou familiaridade. A decisão integra a gravidade da doença, as complicações, o objetivo terapêutico, a evidência do medicamento, a magnitude esperada de benefício, a segurança, a tolerabilidade, o acesso, a preferência da pessoa e a manutenção. Nenhum medicamento deve ser escolhido por interesse comercial, novidade ou tradição. A escolha deve ser orientada pela evidência e pelo benefício líquido para cada pessoa.

O modelo mais adequado é uma farmacoterapia individualizada, longitudinal, titulável e baseada na totalidade da evidência, capaz de utilizar monoterapia ou associação conforme a situação clínica. Titulação, associação racional, escolha orientada pelas complicações, revisão de medicamentos obesogênicos, uso fora da bula cientificamente fundamentado e planejamento da manutenção são instrumentos legítimos da prática moderna. Diretrizes qualificam e organizam a decisão, mas não substituem o julgamento clínico (capítulo 3). A inovação não consiste em prescrever mais medicamentos, mas em utilizar de forma mais precisa os recursos farmacológicos disponíveis: selecionar mecanismos adequados a cada pessoa, ajustar a exposição ao benefício necessário, reconhecer precocemente a resposta insuficiente ou a intolerância e preservar no longo prazo a saúde conquistada.

A segurança, por sua vez, deve ser conduzida de forma operacional e proporcional: investigar as contraindicações reais, antecipar e manejar os eventos frequentes, reconhecer os sinais de alarme dos eventos raros, orientar a hidratação sem depender apenas da sede, rever os medicamentos concomitantes à medida que o peso diminui, acompanhar as consequências de grandes perdas de peso sobre a força, o cabelo e a pele e evitar exames de rastreamento sem benefício demonstrado. Inclui também revisar toda a medicação em uso antes de cada prescrição, evitar associações de fármacos de

ação central e com inibidores da monoamina oxidase, e orientar sobre os sinais oculares de alerta, em especial com o topiramato (10.36 e 10.37).

10.40 Recomendações do capítulo 10

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

RECOMENDAÇÃO R69

A farmacoterapia deve ser considerada parte do tratamento da obesidade quando o perfil clínico, a adiposidade, as complicações, o risco e os objetivos terapêuticos indicarem benefício, associada à terapia nutricional, à atividade física e à intervenção comportamental, sem exigência de fracasso prévio dessas intervenções.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de fase 3; ensaios com desfechos clínicos; metanálises em rede; diretrizes internacionais[24,26,296,302,303,538,553].
- *Convergência:* concordante: ensaios randomizados de fase 3, ensaios com desfechos clínicos e metanálises em rede mostram benefício consistente.
- *Magnitude:* de perdas modestas a perdas superiores a 20% do peso, conforme o fármaco, com benefícios em desfechos clínicos para algumas terapias.
- *Segurança e experiência acumulada:* variável conforme o fármaco.
- *Acesso e custo:* do cuidado essencial ao avançado, com grande variação entre fármacos e sistemas de saúde.
- *Condição regulatória:* avaliada por fármaco (Quadro 10.3).
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a melhor forma de integrar os novos modelos diagnósticos baseados em adiposidade aos critérios regulatórios fundamentados no IMC.

RECOMENDAÇÃO R70

A escolha do fármaco deve considerar as complicações, a evidência específica de benefício, a segurança, a tolerabilidade, os medicamentos concomitantes, o planejamento reprodutivo, a preferência da pessoa, o custo, o acesso e a possibilidade de manutenção, e não apenas a magnitude média de perda de peso.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios com desfechos clínicos; metanálises; diretrizes internacionais[26,28,53,273,538,555].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* os fármacos diferem substancialmente em eficácia, tolerabilidade e impacto sobre as complicações.
- *Segurança e experiência acumulada:* individualizada.
- *Acesso e custo:* determinantes da efetividade na vida real.
- *Condição regulatória:* variável.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* o desempenho de algoritmos formais de escolha individualizada em ensaios prospectivos.

RECOMENDAÇÃO R71

A semaglutida e a tirzepatida devem ser consideradas as opções preferenciais quando indicadas, acessíveis e sustentáveis, por sua maior eficácia e pelo mais amplo conjunto de ensaios com desfechos clínicos. Quando a magnitude de redução da adiposidade necessária for maior, a tirzepatida, que produziu maior perda de peso em comparação direta, deve ser considerada.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* programas de fase 3; ensaio comparativo direto; ensaios com desfechos clínicos; metanálises em rede; diretrizes internacionais[26,57,296,302,303,524,538,553].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* perda média de cerca de 15% com semaglutida 2,4 mg e de 15% a 21% com tirzepatida conforme a dose; 20,2% contra 13,7% na comparação direta.
- *Segurança e experiência acumulada:* eventos predominantemente gastrointestinais; experiência de longo prazo em rápido crescimento.
- *Acesso e custo:* cuidado avançado na maior parte dos sistemas, em razão do custo.
- *Condição regulatória:* ambas aprovadas para obesidade no Brasil, nos Estados Unidos e na União Europeia.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* segurança e efetividade ao longo de décadas e estratégia ótima de manutenção.

RECOMENDAÇÃO R72

Quando houver complicação para a qual existam ensaios dedicados, como doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, apneia obstrutiva do sono, esteato-hepatite com fibrose, pré-diabetes, osteoartrite de joelho ou doença renal com diabetes, a evidência específica deve orientar a escolha do fármaco, sem extrapolar resultados além das populações estudadas.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados dedicados às complicações (Quadro 10.5)[23,26–31,273,275].
- *Convergência:* concordante entre os ensaios dedicados a cada complicação, com desfechos clínicos para algumas e desfechos intermediários para outras.
- *Magnitude:* clinicamente relevante e dependente da complicação.
- *Segurança e experiência acumulada:* variável conforme o fármaco e a condição.
- *Acesso e custo:* variável.
- *Condição regulatória:* o benefício demonstrado em ensaio não equivale necessariamente a indicação aprovada.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta nas populações estudadas; moderada para extrapolações.
- *O que ainda não se sabe:* a contribuição relativa da perda de peso e dos efeitos farmacológicos diretos para cada desfecho.

RECOMENDAÇÃO R73

Em pessoas com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, sem diabetes, a semaglutida 2,4 mg é recomendada para reduzir eventos cardiovasculares maiores.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado com 17.604 participantes e análises pré-especificadas[26,260].
- *Convergência:* concordante entre o desfecho principal e as análises pré-especificadas.
- *Magnitude:* redução relativa de 20% do desfecho composto (razão de risco de 0,80), possivelmente independente do IMC basal e da magnitude da perda de peso.
- *Segurança e experiência acumulada:* perfil compatível com a classe; maior interrupção por eventos adversos que o placebo.
- *Acesso e custo:* cuidado avançado.
- *Condição regulatória:* indicação cardiovascular aprovada no Brasil (2026) e nos Estados Unidos.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a extensão do benefício a pessoas de menor risco cardiovascular.

RECOMENDAÇÃO R74

A titulação deve ser individualizada segundo a resposta e a tolerabilidade, tendo como referência os esquemas aprovados. A velocidade de escalonamento pode ser ajustada à eficácia já alcançada, à intensidade dos eventos adversos, à idade, às comorbidades e ao contexto clínico, permanecendo mais tempo na dose atual, retardando o aumento ou retornando temporariamente à dose anterior quando necessário.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* esquemas de escalonamento dos ensaios pivotais e das bulas; diretrizes canadense, americanas e algoritmo da Obesity Medicine Association[24,53,58,555,556].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* a titulação progressiva é a estratégia com que foi obtida a eficácia de todos os ensaios pivotais das terapias baseadas em incretinas, da naltrexona-bupropiona e da fentermina-topiramato.
- *Segurança e experiência acumulada:* o escalonamento progressivo reduz a intolerância gastrointestinal e o abandono precoce.
- *Acesso e custo:* sem custo adicional.
- *Condição regulatória:* respeitar as doses e os esquemas aprovados localmente; esquemas diferentes constituem uso fora da bula e devem ser registrados como tal.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* o esquema ideal de escalonamento em pessoas com intolerância, idosos e pessoas com baixa reserva muscular.

RECOMENDAÇÃO R75

A dose máxima aprovada não é meta obrigatória. Deve ser mantida a menor dose que produza e preserve benefício clínico adequado. Diante de resposta insuficiente com boa tolerabilidade, a intensificação até a maior dose aprovada deve ser considerada. Doses de manutenção abaixo das previstas na bula da jurisdição constituem uso fora da bula, com registro da justificativa e acompanhamento (10.21).

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios com diferentes doses de semaglutida, tirzepatida, liraglutida e fentermina-topiramato; ensaio de dose mais alta; ensaio de manutenção com dose reduzida; estudos de mundo real; diretrizes[24,53,303,555,564–567,569,570].
- *Convergência:* concordante.

- *Magnitude:* relação entre dose e resposta demonstrada; doses intermediárias produzem perda clinicamente relevante em parte das pessoas.
- *Segurança e experiência acumulada:* doses mais altas aumentam alguns eventos adversos; a perda de peso excessiva justifica reduzir a dose ou interromper.
- *Acesso e custo:* doses menores podem reduzir o custo; doses mais altas podem aumentá-lo.
- *Condição regulatória:* doses de manutenção aprovadas variam entre países (Quadro 10.3).
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a menor dose eficaz individual para a manutenção após grandes perdas de peso.

RECOMENDAÇÃO R76

A resposta deve ser avaliada após tempo suficiente em dose terapêutica e considerar a adiposidade, as complicações, a função, a segurança e a tolerabilidade. Os critérios de interrupção estabelecidos nas bulas devem ser respeitados, mas a regra de perda inferior a 5% não deve ser aplicada mecanicamente durante a fase de titulação.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios farmacológicos; regras regulatórias; diretrizes[58,547,558,561–563].
- *Convergência:* concordante quanto ao valor da resposta precoce como preditora da resposta posterior; os limiares de interrupção foram definidos separadamente para cada fármaco.
- *Magnitude:* não se aplica como valor único.
- *Segurança e experiência acumulada:* a reavaliação evita exposição prolongada sem benefício.
- *Acesso e custo:* reduz o tratamento ineficaz.
- *Condição regulatória:* naltrexona-bupropiona com reavaliação anual prevista nas informações regulatórias vigentes no Brasil e na Europa; sibutramina com critério de interrupção em quatro semanas no Brasil.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a definição universal de resposta clinicamente relevante para as terapias de alta eficácia.

RECOMENDAÇÃO R77

Quando eficaz, segura, tolerada e sustentável, a farmacoterapia deve ser considerada tratamento de longo prazo, e a obtenção da meta de peso não constitui, por si só, indicação de suspensão. A farmacoterapia deve ser reavaliada periodicamente na fase de manutenção, integrando o risco de recorrência, a saúde conquistada, os efeitos adversos, o custo e a preferência da pessoa.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de retirada; metanálise de recuperação de peso após a suspensão; diretrizes[38,39,536,537,553,554].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* recuperação de cerca de dois terços da perda em um ano após a suspensão da semaglutida; recuperação de 14% do peso após a suspensão da tirzepatida; retorno ao peso inicial em cerca de 1,7 ano em metanálise.
- *Segurança e experiência acumulada:* dependente do fármaco e da duração.
- *Acesso e custo:* principais limitadores do tratamento prolongado.
- *Condição regulatória:* diversos fármacos têm indicação explícita para manutenção de longo prazo.

- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a melhor estratégia de manutenção farmacológica ao longo de décadas.

RECOMENDAÇÃO R78

Na fase de manutenção, a redução para a menor dose eficaz ou a troca por fármaco de menor custo ou de via de administração mais conveniente podem ser consideradas, com monitoramento próximo do peso e das complicações e retorno à estratégia anterior diante de recorrência.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado de manutenção com dose reduzida; ensaio randomizado de troca por fármaco oral; consensos[53,555,570,583].
- *Convergência:* parcialmente concordante.
- *Magnitude:* a dose reduzida e a troca preservaram mais a perda de peso que o placebo, mas menos que a manutenção da dose plena.
- *Segurança e experiência acumulada:* a redução de dose pode diminuir eventos adversos e exposição.
- *Acesso e custo:* pode reduzir o custo e ampliar a sustentabilidade.
- *Condição regulatória:* dentro das doses aprovadas; o orforglipron não tem registro no Brasil.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* quais pessoas mantêm a perda com dose reduzida e a melhor sequência entre fármacos.

RECOMENDAÇÃO R79

Fármacos de menor eficácia média, como a liraglutida, a naltrexona-bupropiona, o orlistate e, onde aprovada, a fentermina-topiramato, não devem ser excluídos quando apresentarem relação entre benefício e risco, custo, acesso ou características clínicas favoráveis à pessoa.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados; metanálises; diretrizes internacionais[263,296,297,553,554,572,574].
- *Convergência:* concordante quanto à superioridade sobre o placebo em ensaios randomizados e metanálises; parcialmente concordante quanto à relevância clínica do efeito do orlistate, modesto e acompanhado de eventos gastrointestinais.
- *Magnitude:* em geral inferior à das terapias baseadas em incretinas de alta eficácia.
- *Segurança e experiência acumulada:* extensa, com perfis distintos.
- *Acesso e custo:* potencialmente mais favoráveis, em especial a liraglutida genérica e o orlistate.
- *Condição regulatória:* variável entre os países (Quadro 10.3).
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para o princípio de individualização; variável para cada fármaco.
- *O que ainda não se sabe:* comparações diretas de custo-efetividade entre estratégias no contexto brasileiro.

RECOMENDAÇÃO R80

A sibutramina, onde legalmente disponível, pode ser considerada apenas em pessoas cuidadosamente selecionadas, sem doença cardiovascular, com pressão arterial controlada e sem outras contraindicações, com monitoramento da pressão arterial e da frequência cardíaca e cumprimento das regras regulatórias de prescrição e de reavaliação.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios de eficácia; ensaio de desfecho cardiovascular; norma regulatória brasileira[271,547].
- *Convergência:* discordante: os ensaios de eficácia mostram perda moderada, mas o ensaio de desfecho cardiovascular mostrou aumento de eventos não fatais em pessoas de alto risco.
- *Magnitude:* perda de peso moderada.
- *Segurança e experiência acumulada:* aumento de eventos cardiovasculares não fatais em população de alto risco; as contraindicações devem ser rigorosamente respeitadas.
- *Acesso e custo:* baixo custo no Brasil.
- *Condição regulatória:* disponível sob controle especial no Brasil; retirada nos Estados Unidos e na União Europeia.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada em pessoas de baixo risco cardiovascular cuidadosamente selecionadas.
- *O que ainda não se sabe:* a segurança cardiovascular de longo prazo em populações contemporâneas de baixo risco.

RECOMENDAÇÃO R81

Nos países em que são aprovadas, a fentermina e a anfepramona podem ser consideradas por curto prazo em adultos selecionados, sem doença cardiovascular, hipertensão não controlada ou outras contraindicações.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de pequeno porte; coorte de mundo real; diretriz com certeza de evidência baixa[58,647,650].
- *Convergência:* parcialmente concordante.
- *Magnitude:* perda de peso moderada a curto prazo.
- *Segurança e experiência acumulada:* longa experiência de uso, mas sem demonstração de segurança cardiovascular de longo prazo.
- *Acesso e custo:* baixo custo onde disponíveis.
- *Condição regulatória:* aprovadas para curto prazo nos Estados Unidos; sem autorização de comercialização no Brasil; anfepramona retirada na União Europeia.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* limitada.
- *O que ainda não se sabe:* a segurança do uso prolongado.

RECOMENDAÇÃO R82

O topiramato isolado pode ser considerado fora da bula em pessoas selecionadas, quando os benefícios esperados superarem os riscos cognitivos, psiquiátricos, metabólicos e reprodutivos, com contracepção eficaz em mulheres com potencial reprodutivo.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados e metanálise com 3.320 participantes; ensaio de manutenção após dieta[298,653].
- *Convergência:* concordante entre ensaios randomizados e metanálise quanto à eficácia; os eventos adversos limitam a tolerabilidade.
- *Magnitude:* perda adicional média de cerca de 5 kg.

- *Segurança e experiência acumulada:* ampla experiência neurológica; efeitos cognitivos, parestesias, acidose, nefrolitíase e teratogenicidade.
- *Acesso e custo:* favoráveis.
- *Condição regulatória:* não aprovado isoladamente para obesidade.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a posição do topiramato na era das terapias baseadas em incretinas.

RECOMENDAÇÃO R83

A metformina pode ser considerada quando houver indicação metabólica concomitante, como pré-diabetes de maior risco, síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP) ou ganho de peso induzido por antipsicóticos, reconhecendo-se seu efeito ponderal modesto.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados e metanálises[262,299,655,656,693].
- *Convergência:* concordante quanto ao efeito modesto.
- *Magnitude:* pequena em comparação com as terapias aprovadas para obesidade.
- *Segurança e experiência acumulada:* muito ampla; risco de deficiência de vitamina B12 no uso prolongado (capítulo 4).
- *Acesso e custo:* muito favoráveis.
- *Condição regulatória:* não aprovada para obesidade em pessoas sem diabetes.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta quanto ao efeito modesto; moderada quanto ao uso para obesidade.
- *O que ainda não se sabe:* subgrupos sem diabetes com maior probabilidade de resposta relevante.

RECOMENDAÇÃO R84

Não é recomendado o uso rotineiro de fluoxetina, zonisamida ou inibidores do SGLT2 em pessoas sem diabetes como farmacoterapia primária da obesidade. Estimulantes, incluindo a lisdexanfetamina, não devem ser utilizados para o tratamento da obesidade na ausência de sua indicação própria.

- *Força da orientação:* Não recomendado.
- *Bases de sustentação:* revisão sistemática; ensaios randomizados; metanálise[657–659].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* perda pequena ou transitória com fluoxetina e inibidores do SGLT2; perda demonstrada com zonisamida, mas com relação desfavorável entre benefício e risco diante das alternativas disponíveis.
- *Segurança e experiência acumulada:* eventos neuropsiquiátricos, cognitivos ou cardiovasculares conforme o fármaco.
- *Acesso e custo:* não justificam o uso rotineiro diante de alternativas com melhor evidência.
- *Condição regulatória:* nenhum desses fármacos é aprovado para obesidade.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para estimulantes sem indicação própria, fluoxetina e inibidores do SGLT2; moderada para a zonisamida.
- *O que ainda não se sabe:* se subgrupos específicos se beneficiariam da zonisamida com relação aceitável entre benefício e risco.

RECOMENDAÇÃO R85

No transtorno de compulsão alimentar moderado a grave, a lisdexanfetamina deve ser considerada, integrada à psicoterapia, nos países em que é aprovada para essa indicação. O topiramato e a naltrexona-bupropiona podem ser considerados como alternativas em casos selecionados; os resultados com naltrexona-bupropiona são heterogêneos entre os ensaios.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado (lisdexanfetamina); Pode ser considerado (topiramato e naltrexona-bupropiona).
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados; ensaio de manutenção; metanálise[284,706,708–711].
- *Convergência:* concordante quanto à lisdexanfetamina; discordante quanto à naltrexona-bupropiona.
- *Magnitude:* cessação dos episódios em 42% a 50% com lisdexanfetamina, contra 21% com placebo; remissão de 58% com topiramato, contra 29%; com naltrexona-bupropiona, benefício em um ensaio, sem diferença em outro e na metanálise.
- *Segurança e experiência acumulada:* risco cardiovascular e de uso problemático com a lisdexanfetamina; eventos cognitivos com o topiramato.
- *Acesso e custo:* variável.
- *Condição regulatória:* lisdexanfetamina aprovada para o transtorno de compulsão alimentar no Brasil, nos Estados Unidos e no Canadá e fora da bula na União Europeia e no Reino Unido; topiramato e naltrexona-bupropiona fora da bula para essa indicação.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito das terapias baseadas em incretinas sobre o transtorno de compulsão alimentar.

RECOMENDAÇÃO R86

Em pessoas com sobrepeso ou obesidade que necessitem tratamento para outras condições, o efeito dos medicamentos sobre o peso e o metabolismo deve integrar a escolha terapêutica quando existirem alternativas de eficácia e segurança comparáveis. Quando medicamento associado a ganho de peso for clinicamente indispensável, devem ser consideradas a prevenção, o tratamento específico do ganho de peso ou a farmacoterapia da obesidade, sem comprometer o controle da doença de base, em coordenação com o médico responsável por essa condição.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálise de 257 ensaios; metanálises e coortes de antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores do humor, anticonvulsivantes, contraceptivos, antirretrovirais e imunobiológicos; ensaio randomizado comparando betabloqueadores; metanálise de troca de antipsicóticos; diretrizes[141,142,491,493,555,558,669,674,677,679,682,688,690].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* pode ser substancial com antipsicóticos, valproato, glicocorticoides, medroxiprogesterona de depósito e antirretrovirais; pequena entre muitos antidepressivos e betabloqueadores.
- *Segurança e experiência acumulada:* qualquer troca deve preservar o controle da doença de base.
- *Acesso e custo:* variável; muitas alternativas são de baixo custo.
- *Condição regulatória:* uso segundo a indicação original de cada medicamento.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* algoritmos de troca que maximizem simultaneamente a estabilidade da doença de base e o benefício metabólico.

RECOMENDAÇÃO R87

No ganho de peso induzido por antipsicóticos, a metformina e os agonistas do receptor de GLP-1 com evidência específica nessa população devem ser considerados, e a troca para antipsicótico de melhor perfil metabólico, como o aripiprazol, deve ser considerada quando psiquiatricamente segura. O topiramato pode ser considerado como alternativa.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado (metformina, agonistas do receptor de GLP-1 e troca de antipsicótico); Pode ser considerado (topiramato).
- *Bases de sustentação:* metanálises de ensaios randomizados; metanálise de dados individuais; ensaios randomizados com liraglutida e semaglutida; metanálise de estudos de troca[287,494,688,693–700].
- *Convergência:* concordante para a metformina; crescente para os agonistas do receptor de GLP-1.
- *Magnitude:* redução de cerca de 3,3 kg com metformina, de 3,7 a 5,3 kg com liraglutida ou exenatida, de cerca de 9 kg com semaglutida e de 5,5 kg com a troca para aripiprazol. Os valores provêm de estudos distintos, com populações, comparadores e durações diferentes, e não constituem comparação direta entre as estratégias.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla para a metformina; eventos gastrointestinais com os agonistas do receptor de GLP-1; risco de descompensação psiquiátrica com a troca.
- *Acesso e custo:* metformina de baixo custo.
- *Condição regulatória:* em geral fora da bula para essa indicação.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a metformina; moderada para as demais estratégias.
- *O que ainda não se sabe:* a prevenção farmacológica ideal desde o início de antipsicóticos de alto risco metabólico.

RECOMENDAÇÃO R88

O uso fora da bula de medicamentos para obesidade deve estar fundamentado em evidência clínica relevante, plausibilidade farmacológica, avaliação individual entre benefício e risco e ausência de alternativa aprovada adequada, com informação clara à pessoa e registro em prontuário, distinguindo-se a evidência científica da condição regulatória.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* princípios de medicina baseada em evidências, farmacologia clínica e regulação sanitária[53,558].
- *Convergência:* concordante com os estudos sobre segurança do uso fora da bula descritos no capítulo 3.
- *Magnitude:* variável conforme a intervenção.
- *Segurança e experiência acumulada:* dependente do fármaco.
- *Acesso e custo:* pode ampliar as alternativas, mas não justifica terapias sem evidência.
- *Condição regulatória:* por definição, fora da indicação aprovada.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para o princípio.
- *O que ainda não se sabe:* o impacto das estratégias fora da bula sobre desfechos de longo prazo.

RECOMENDAÇÃO R89

Associações farmacológicas com mecanismos complementares e eficácia e segurança diretamente demonstradas constituem estratégia estabelecida no tratamento da obesidade e devem ser

consideradas quando houver indicação clínica, como resposta insuficiente à monoterapia, e evidência específica favorável à combinação.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios fatoriais e de fase 3 das associações em dose fixa[297,567,574,588,640,649].
- *Convergência:* concordante para as associações em dose fixa aprovadas.
- *Magnitude:* nas associações em dose fixa, a perda de peso é maior que a de cada componente isolado.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla para as associações aprovadas, com perfil de segurança próprio de cada componente.
- *Acesso e custo:* variável; os componentes podem estar disponíveis separadamente em países onde a associação em dose fixa não é registrada.
- *Condição regulatória:* a fentermina-topiramato tem registro nos Estados Unidos e em alguns países europeus, e não no Brasil; a naltrexona-bupropiona tem registro no Brasil, nos Estados Unidos e na União Europeia (Quadro 10.3).
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para as associações em dose fixa aprovadas.
- *O que ainda não se sabe:* a sequência ideal entre monoterapia e associação, e o benefício de associar fármacos de mecanismos diferentes às terapias baseadas em incretinas.

RECOMENDAÇÃO R90

Associações fora da bula sustentadas por ensaios clínicos randomizados podem ser consideradas quando a resposta à monoterapia for insuficiente, com racional farmacológico, avaliação de interações e monitoramento de segurança. Para associações sem estudo clínico específico, não há evidência suficiente para recomendação, e seu uso deve ser excepcional, individualizado, com racional farmacológico documentado e monitoramento.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de curta duração de associações não padronizadas, com resultados positivos e negativos; estudos abertos pequenos[662–666].
- *Convergência:* parcial.
- *Magnitude:* efeito aditivo demonstrado em algumas associações e não demonstrado em outras.
- *Segurança e experiência acumulada:* dados de segurança restritos à duração dos ensaios; risco de interações e de efeitos cumulativos.
- *Acesso e custo:* variável; componentes de menor custo podem ampliar o acesso.
- *Condição regulatória:* fora da bula; respeitar as restrições legais de cada país a determinadas associações.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* limitada.
- *O que ainda não se sabe:* quais associações oferecem benefício aditivo sustentado com segurança aceitável no longo prazo.

RECOMENDAÇÃO R91

Não é recomendada a associação de fármacos baseados em incretinas com mecanismos sobrepostos, como dois agonistas do receptor de GLP-1 ou a semaglutida associada à tirzepatida, fora de formulação estudada e aprovada, nem a utilização de associações vedadas pela legislação do país.

- *Força da orientação:* Não recomendado.
- *Bases de sustentação:* ausência de evidência de benefício e potencial duplicidade farmacológica; no Brasil, vedações sanitárias a determinadas associações com anorexígenos[668].
- *Convergência:* não se aplica: não há estudos de associação de incretinas com mecanismos sobrepostos.
- *Magnitude:* benefício adicional não estabelecido.
- *Segurança e experiência acumulada:* insuficiente.
- *Acesso e custo:* aumenta o custo sem benefício demonstrado.
- *Condição regulatória:* não aprovada.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta quanto à ausência de justificativa.
- *O que ainda não se sabe:* não se aplica.

RECOMENDAÇÃO R92

Preparações magistrais podem ser consideradas como forma legítima de individualização farmacoterapêutica quando realizadas por farmácia regularmente autorizada, segundo prescrição individualizada e em conformidade com as normas sanitárias e legais da jurisdição correspondente. Podem atender necessidades clínicas relacionadas à titulação, à dose mínima efetiva, a doses intermediárias, à forma farmacêutica ou a outras características não adequadamente contempladas pelas opções comercialmente disponíveis, respeitadas as restrições específicas aplicáveis a cada molécula.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* princípios farmacológicos de individualização e titulação, com relação entre dose e resposta demonstrada em ensaios clínicos; regulamentação da preparação magistral no Brasil, nos Estados Unidos e na União Europeia; experiência acumulada da prática magistral[297,567,661,788,789,795,797,798].
- *Convergência:* parcial: o princípio farmacológico da titulação, a relação entre dose e resposta e a experiência acumulada são concordantes, mas não há estudos clínicos que comparem preparações magistrais e industrializadas da mesma molécula.
- *Magnitude:* a atividade farmacológica esperada depende da identidade e da qualidade do princípio ativo, da dose, da forma farmacêutica, do perfil de liberação quando aplicável, da estabilidade e do cumprimento dos requisitos técnicos e sanitários da preparação.
- *Segurança e experiência acumulada:* depende do cumprimento das boas práticas, da qualidade e da rastreabilidade do insumo, da precisão da preparação, do controle de qualidade e da orientação correta da administração; no Brasil, esses requisitos são disciplinados pelas Boas Práticas de Manipulação e, para os agonistas do receptor de GLP-1, por normas adicionais da ANVISA[789,791].
- *Acesso e custo:* pode ampliar as opções de individualização e de acesso em situações selecionadas; o impacto econômico deve ser avaliado conforme a jurisdição e o medicamento.
- *Condição regulatória:* variável entre países e moléculas. No Brasil, a semaglutida sintética manipulada não está autorizada, a tirzepatida pode ser manipulada quando cumpridos os requisitos sanitários aplicáveis, e a manipulação não substitui medicamento industrializado disponível[789–791]. Nos Estados Unidos, a preparação individualizada é prevista nas condições da lei federal; na União Europeia, a fórmula magistral é reconhecida, com regulamentação pelos Estados-membros.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* efetividade comparativa, segurança de longo prazo e custo-efetividade de estratégias magistrais individualizadas em comparação com as apresentações industrializadas correspondentes.

RECOMENDAÇÃO R93

Produtos falsificados, clandestinos, de origem ou composição não verificável, preparados fora das normas sanitárias aplicáveis ou comercializados sem a prescrição exigida não devem ser utilizados.

- *Força da orientação:* Não recomendado.
- *Bases de sustentação:* alertas da Organização Mundial da Saúde e das agências europeias e americana; análise laboratorial de produtos vendidos sem prescrição; normas sanitárias[559,745,792,806–808].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* teor divergente do rotulado, baixa pureza, contaminação por endotoxinas e ausência de rastreabilidade e de farmacovigilância.
- *Acesso e custo:* o menor preço não compensa a ausência de qualidade e de rastreabilidade.
- *Condição regulatória:* irregulares em todas as jurisdições.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a dimensão do mercado irregular e seu impacto sobre a saúde da população.

RECOMENDAÇÃO R94

Durante a farmacoterapia, especialmente com semaglutida, tirzepatida e outras terapias baseadas em incretinas, é recomendado o monitoramento clínico ativo da tolerabilidade gastrointestinal, da ingestão alimentar e hídrica, dos sinais de depleção de volume, da pressão arterial, dos sintomas biliares, pancreáticos e visuais, da hipoglicemia quando houver medicamentos concomitantes de risco e das consequências de grandes perdas de peso, incluindo fadiga, queda de cabelo e perda de força ou função. Antes do início, devem ser investigadas as contraindicações, os medicamentos concomitantes, o planejamento reprodutivo e os procedimentos previstos, e o planejamento perioperatório deve ser compartilhado entre as equipes. A investigação laboratorial ou por imagem deve ser dirigida pelo risco e pelos sintomas.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* informações regulatórias americanas e europeias; ensaios randomizados; metanálises de segurança; coortes populacionais e farmacovigilância; orientação multissocietária perioperatória[625,631–633,722,723,725,738,742,744].
- *Convergência:* concordante entre ensaios randomizados, metanálises e farmacovigilância quanto aos eventos gastrointestinais, biliares e de depleção de volume; parcialmente concordante entre as linhas de evidência quanto à tireoide e à neuropatia óptica.
- *Magnitude:* eventos gastrointestinais muito frequentes e geralmente transitórios; doença biliar, depleção de volume e queda de cabelo com risco aumentado; pancreatite, lesão renal grave e neuropatia óptica incomuns ou raras.
- *Segurança e experiência acumulada:* extensa, com milhões de pessoas tratadas.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* em conformidade com as informações oficiais de cada produto.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a segurança em décadas de uso e em populações excluídas dos ensaios.

RECOMENDAÇÃO R95

Durante o tratamento com terapias baseadas em incretinas, deve ser orientada ingestão hídrica adequada, programada ao longo do dia e não dependente apenas da percepção de sede, e devem ser avaliados os sinais de depleção de volume, sobretudo durante a titulação, diante de náusea, vômitos ou diarreia, no calor, no exercício e no jejum, em pessoas idosas, com doença renal ou em uso de diuréticos, inibidores do SGLT2 ou anti-hipertensivos. A função renal deve ser avaliada diante de perdas gastrointestinais ou sinais de depleção de volume. A orientação deve ser individualizada em pessoas que necessitam de controle hídrico.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* advertências regulatórias sobre lesão renal aguda por depleção de volume; ensaio randomizado e estudos experimentais em humanos com agonistas do receptor de GLP-1; estudos em animais sobre os circuitos da sede; orientação nutricional de sociedades[59,625,631,722,726–730].
- *Convergência:* concordante entre ensaios, farmacovigilância e informações regulatórias quanto à depleção de volume associada a perdas gastrointestinais; concordante entre os estudos em animais e em humanos quanto à redução da ingestão de líquidos pelo agonismo do receptor de GLP-1, sem estudo que a tenha medido com semaglutida ou tirzepatida.
- *Magnitude:* redução da ingestão de líquidos de cerca de 17% a 36% nos estudos em humanos com outros agonistas; lesão renal aguda rara, mas potencialmente grave.
- *Segurança e experiência acumulada:* intervenção de baixo risco, respeitadas as condições que exigem controle hídrico.
- *Acesso e custo:* sem custo.
- *Condição regulatória:* coerente com as advertências das bulas.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a prevenção da depleção de volume; moderada para a contribuição da redução da sede.
- *O que ainda não se sabe:* a frequência e a relevância clínica da redução da sede com semaglutida e tirzepatida e a meta de ingestão hídrica nessa população.

RECOMENDAÇÃO R96

Fadiga persistente, tontura ou hipotensão durante a farmacoterapia devem motivar a revisão da ingestão alimentar, proteica e hídrica, da velocidade da perda de peso, do sono, da pressão arterial em pé e deitado, da glicemia em pessoas com diabetes e dos medicamentos concomitantes, com redução dos anti-hipertensivos e diuréticos quando indicada, e investigação laboratorial dirigida pelo quadro clínico.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* informações regulatórias com dados agrupados de ensaios randomizados; ensaio randomizado de ingestão energética; orientação nutricional de sociedades[59,625,631,632,722,732].
- *Convergência:* concordante entre ensaios e informações regulatórias quanto à frequência maior que com placebo; as causas não foram estudadas diretamente.
- *Magnitude:* fadiga em 5% a 11% contra 3% a 5% com placebo; tontura em 4% a 8%; hipotensão em 1,3% a 1,6%.
- *Segurança e experiência acumulada:* avaliação clínica de baixo risco; o ajuste de anti-hipertensivos evita hipotensão e síncope.
- *Acesso e custo:* baixo custo.
- *Condição regulatória:* não se aplica.

- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a contribuição relativa de cada mecanismo para a fadiga.

RECOMENDAÇÃO R97

Na ausência de antecedentes ou sintomas específicos, não é recomendada a solicitação rotineira de calcitonina, ultrassonografia de tireoide, amilase, lipase, ultrassonografia de vesícula ou avaliação oftalmológica apenas para iniciar ou acompanhar o tratamento com semaglutida ou tirzepatida. Antes do início, devem ser investigadas a história pessoal e a familiar de carcinoma medular de tireoide e de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Os exames devem ser dirigidos pelo risco individual e pelos sintomas (Quadro 10.7).

- *Força da orientação:* Não recomendado (exames rotineiros em pessoas sem antecedentes ou sintomas); Recomendado (anamnese das contraindicações).
- *Bases de sustentação:* informações regulatórias; ensaio randomizado com monitoramento da calcitonina; metanálise de enzimas pancreáticas com tirzepatida; coortes e metanálises sobre câncer de tireoide[625,631–633,734–736].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* elevação assintomática de lipase de 25% a 33% com tirzepatida; nenhum caso adicional de carcinoma medular identificado pelo monitoramento rotineiro da calcitonina; risco absoluto de câncer de tireoide, se existir, muito pequeno.
- *Segurança e experiência acumulada:* evita achados incidentais, procedimentos desnecessários e interrupções indevidas de tratamento eficaz.
- *Acesso e custo:* reduz custos.
- *Condição regulatória:* coerente com as informações regulatórias, que consideram incerto o valor do monitoramento rotineiro.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* o risco de carcinoma medular de tireoide em uso por décadas.

RECOMENDAÇÃO R98

A possibilidade de queda de cabelo deve ser discutida durante o acompanhamento da farmacoterapia, particularmente diante de grandes perdas de peso e em mulheres. Quando a queda for importante ou persistente, devem ser avaliadas a magnitude e a velocidade da perda de peso, a ingestão energética e proteica e outras causas de alopecia, com investigação laboratorial dirigida conforme o quadro clínico e o risco nutricional. Deficiências identificadas devem ser corrigidas, e queda persistente, localizada, inflamatória, cicatricial ou de padrão atípico deve motivar avaliação dermatológica. A queda de cabelo, isoladamente, não constitui indicação automática de interrupção de farmacoterapia eficaz. As opções de tratamento estão descritas na seção 10.31.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* informações regulatórias com dados de ensaios randomizados; metanálise de ensaios randomizados; metanálise de estudos observacionais; coorte com emulação de ensaio-alvo; revisão sistemática; metanálise de queda de cabelo após cirurgia bariátrica[625,631,751–754,756].
- *Convergência:* concordante entre ensaios randomizados, metanálises, coortes e farmacovigilância quanto à associação; o mecanismo de eflúvio telógeno relacionado à perda de peso é inferido da literatura de grandes perdas de peso.
- *Magnitude:* queda de cabelo em 3% a 8% contra cerca de 1% com placebo; risco relativo de cerca de três vezes nos ensaios randomizados, com risco absoluto baixo.

- *Segurança e experiência acumulada:* a queda é geralmente não cicatricial e potencialmente reversível.
- *Acesso e custo:* baixo custo.
- *Condição regulatória:* queda de cabelo listada nas bulas.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o mecanismo exato, a reversibilidade e a eficácia de tratamentos específicos em usuários dessas terapias.

RECOMENDAÇÃO R99

As alterações de volume facial, a flacidez cutânea e o excesso de pele associados a grandes perdas de peso devem ser discutidos no aconselhamento e interpretados como consequência da redução da adiposidade, e não como toxicidade de um medicamento. A preservação da massa magra com ingestão proteica adequada e treinamento resistido é recomendada, sem promessa de prevenção da flacidez. A avaliação por dermatologista ou cirurgião plástico pode ser considerada, de preferência após a estabilização do peso, quando as alterações causarem desconforto ou limitação relevantes; não há técnica estética específica estabelecida como padrão de cuidado após a perda de peso farmacológica.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado (aconselhamento e encaminhamento); Recomendado (preservação da massa magra, conforme capítulos 6 e 7 e 10.30).
- *Bases de sustentação:* estudo de imagem facial; revisões sobre as alterações faciais com a perda de peso; estudos de excesso de pele e metanálises de cirurgia de contorno corporal; metanálise de treinamento resistido durante restrição calórica; aprovações regulatórias e ensaios randomizados de preenchedores e bioestimuladores em contextos análogos; orientação nutricional de sociedades[59,393,763–766,768,769,772,774–777].
- *Convergência:* concordante entre as linhas de evidência quanto à relação das alterações com a magnitude da perda de peso; evidência sobre intervenções corretivas apenas indireta, extrapolada do envelhecimento facial, da lipoatrofia e da cirurgia bariátrica.
- *Magnitude:* alterações de volume facial, flacidez e excesso de pele tornam-se mais frequentes com perdas de peso maiores; estudos de imagem demonstram redução mensurável do volume facial, com magnitude individual variável; melhora da qualidade de vida após o contorno corporal.
- *Segurança e experiência acumulada:* procedimentos estéticos e cirurgia de contorno têm riscos próprios, maiores após grande perda de peso.
- *Acesso e custo:* acesso limitado e custo elevado dos procedimentos.
- *Condição regulatória:* preenchedores e bioestimuladores aprovados para outras indicações; uso nessa situação é extrapolação.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* baixa a moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a frequência e a evolução dessas alterações com a perda de peso farmacológica, o efeito independente da velocidade da perda e a eficácia e o melhor momento das intervenções estéticas.

RECOMENDAÇÃO R100

Medicamentos para perda de peso não devem ser utilizados na gestação e não são recomendados de rotina na lactação, situação em que a decisão deve ser individualizada por medicamento (capítulo 15). Em mulheres com potencial reprodutivo, devem ser discutidos o planejamento reprodutivo, a contracepção eficaz, o período de suspensão antes da concepção e as interações com contraceptivos orais.

- *Força da orientação:* Recomendado.

- *Bases de sustentação:* informações regulatórias dos produtos; diretrizes[129,555,563,779].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* teratogenicidade do topiramato; dados insuficientes de segurança na gestação para os demais fármacos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* uso não recomendado ou contraindicado na gestação, conforme o produto e a jurisdição; o topiramato é teratogênico.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* os efeitos da exposição inadvertida no início da gestação às terapias baseadas em incretinas.

RECOMENDAÇÃO R101

A setmelanotida deve ser considerada nas formas genéticas e sindrômicas de obesidade para as quais é aprovada, após confirmação diagnóstica em centro de referência, nos países em que está disponível.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios de fase 3 abertos de braço único[575].
- *Convergência:* concordante entre os ensaios abertos de braço único nas diferentes formas genéticas, com magnitude variável conforme a alteração.
- *Magnitude:* perda de pelo menos 10% em 45% a 80% das pessoas, conforme a deficiência.
- *Segurança e experiência acumulada:* limitada, por se tratar de condições raras.
- *Acesso e custo:* cuidado avançado e de alto custo.
- *Condição regulatória:* aprovada nos Estados Unidos e na União Europeia; sem registro identificado no Brasil.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a eficácia de longo prazo e a resposta em variantes de significado incerto.

RECOMENDAÇÃO R102

Antes de prescrever e a cada mudança do tratamento, é recomendado revisar toda a medicação em uso. A sibutramina não deve ser associada a outros fármacos de ação central para redução de peso ou para transtornos psiquiátricos, como lisdexanfetamina, bupropiona e naltrexona-bupropiona, nem a outros serotoninérgicos; sibutramina, bupropiona, fentermina, anfepramona e lisdexanfetamina não devem ser usadas com inibidores da monoamina oxidase; a associação de lisdexanfetamina e bupropiona deve ser evitada ou, se imprescindível, conduzida com dose baixa, titulação lenta e monitoramento; e a naltrexona-bupropiona não deve ser usada com opioides.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* informações dos produtos nos Estados Unidos, na Europa, no Canadá e no Brasil; comunicados das agências reguladoras[549,563,816–824].
- *Convergência:* concordante entre as agências reguladoras.
- *Magnitude:* eventos raros, mas potencialmente graves ou fatais, como síndrome serotoninérgica, crise hipertensiva, convulsões e abstinência opioide precipitada.
- *Segurança e experiência acumulada:* medidas de baixo risco.

- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* conforme as bulas; parte das restrições decorre da redação por classe da bula da sibutramina.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a frequência real dessas interações na prática clínica e a segurança das associações de fármacos de ação central não estudadas em ensaios.

RECOMENDAÇÃO R103

Ao prescrever topiramato ou fentermina-topiramato, é recomendado orientar a pessoa a suspender o fármaco e procurar atendimento oftalmológico urgente diante de dor ocular, visão turva súbita ou redução da acuidade visual, sobretudo no primeiro mês. Fentermina, anfepramona e fentermina-topiramato não devem ser usadas no glaucoma, e a sibutramina deve ser evitada no glaucoma de ângulo fechado.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* informações dos produtos nos Estados Unidos, no Canadá, na Europa e no Brasil[549,563,818,833–837].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* eventos raros, mas com risco de perda visual permanente se não reconhecidos.
- *Segurança e experiência acumulada:* medida de baixo risco.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* conforme as bulas.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a incidência da miopia aguda e do glaucoma de ângulo fechado com as doses de topiramato usadas no tratamento da obesidade.

CAPÍTULO 11

MICRONUTRIENTES, SUPLEMENTAÇÃO E SAÚDE HORMONAL

11.1 O lugar da saúde hormonal e dos micronutrientes no tratamento da obesidade

Alterações hormonais e deficiências de micronutrientes são frequentes em pessoas com obesidade. Podem contribuir para o fenótipo da doença, para suas complicações e para a resposta ao tratamento, e muitas são consequência da própria adiposidade, regredindo com a perda de peso[178,840]. Ao mesmo tempo, hormônios, vitaminas, minerais e suplementos estão entre as intervenções mais utilizadas sem indicação no tratamento da obesidade, frequentemente com promessas de "otimização" metabólica, aceleração do metabolismo ou reprogramação do peso corporal.

Nenhuma das diretrizes de referência utilizadas nesta diretriz trata desses temas de forma integrada. A Sociedade Europeia de Endocrinologia publicou diretriz sobre a investigação endócrina na obesidade[178], e há diretrizes próprias para tireoide, hipogonadismo, síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP), menopausa e vitamina D, além de documentos recentes sobre nutrição durante as terapias baseadas em incretinas[59,841]. Este capítulo integra essas fontes à evidência primária disponível — ensaios randomizados, metanálises, coortes, farmacovigilância, documentos regulatórios e diretrizes de outras especialidades —, conforme o Perfil Integrado de Evidência descrito no capítulo 3. A ausência de um tema nas diretrizes de obesidade não impede sua inclusão quando há evidência científica que o sustente; da mesma forma, o uso difundido de uma prática não a torna recomendável sem evidência.

O princípio central do capítulo é: **alterações hormonais e deficiências de micronutrientes devem ser identificadas e tratadas quando presentes, mas hormônios não devem ser utilizados como tratamento da obesidade na ausência de indicação hormonal específica, e micronutrientes e suplementos não devem ser utilizados com a finalidade de perder peso.** Dele decorrem quatro regras:

1. deficiências demonstradas ou fortemente prováveis devem ser corrigidas;
2. a suplementação sem deficiência pode ser indicada quando ensaios clínicos ou diretrizes específicas demonstrarem benefício em situação definida;
3. o tratamento hormonal deve ocorrer apenas diante de indicação endocrinológica, ginecológica ou reprodutiva reconhecida;
4. vitaminas, minerais, hormônios e suplementos não devem substituir a farmacoterapia da obesidade nem ser prescritos com a finalidade não demonstrada de acelerar o metabolismo, otimizar hormônios ou modificar um suposto ponto de ajuste do peso.

A obesidade, por si só, não constitui indicação universal para a dosagem ou a suplementação de micronutrientes nem para a reposição hormonal.

As fronteiras com os demais capítulos são as seguintes: a investigação laboratorial está no capítulo 4; a alimentação e a ingestão proteica, no capítulo 6; o exercício, no capítulo 7; a farmacoterapia, no capítulo 10; a suplementação após a cirurgia metabólica e bariátrica, no capítulo 13; e a criança e o adolescente, no capítulo 14.

11.2 Tireoide

Hipotireoidismo manifesto. O hipotireoidismo manifesto, com TSH elevado e T4 livre reduzido, deve ser tratado na pessoa com obesidade como em qualquer outra pessoa, independentemente da presença

de anticorpos[178]. O tratamento, porém, não é tratamento da obesidade. Em pessoas com hipotireoidismo manifesto recém-diagnosticado, a perda de peso após a normalização do TSH foi de cerca de 4 kg e decorreu da excreção de água e de massa magra, sem mudança da massa gorda[842]. As diretrizes americanas de hipotireoidismo descrevem o efeito do tratamento sobre o peso como, no máximo, modesto[180].

TSH discretamente elevado na obesidade. A elevação discreta do TSH é frequente na obesidade e provavelmente representa resposta adaptativa à adiposidade; a função tireoidiana anormal costuma melhorar após a perda de peso, e sugere-se aplicar as mesmas faixas de referência a pessoas com e sem obesidade[178,179]. As diretrizes americanas recomendam cautela ao diagnosticar hipotireoidismo subclínico na obesidade importante[180]. A decisão de tratar o hipotireoidismo subclínico segue as diretrizes de tireoide, considerando o nível do TSH, os anticorpos, a idade e os sintomas: a reposição é recomendada em pessoas com menos de 65 a 70 anos e TSH acima de 10 mU/L, e, abaixo desse valor, uma tentativa terapêutica pode ser considerada na presença de sintomas, com suspensão se não houver benefício[843]. A hipertirotropinemia não deve ser tratada com o objetivo de reduzir o peso[178].

Hormônio tireoidiano para emagrecer. O uso de levotiroxina, liotironina ou suas combinações para tratar obesidade em pessoas com função tireoidiana normal é contraindicado pelas diretrizes europeia e americana[178,180]. A bula americana da levotiroxina contém advertência em destaque de que o medicamento não deve ser usado para tratar obesidade ou para perder peso: em pessoas eutireoidianas, doses fisiológicas não produzem perda de peso, e doses maiores podem causar toxicidade grave ou fatal, sobretudo quando associadas a anorexígenos[844]. O excesso de hormônio tireoidiano aumenta o gasto energético à custa de perda de massa muscular e óssea e de risco de arritmias, e não constitui tratamento fisiológico da obesidade.

11.3 Hipogonadismo masculino associado à obesidade

A obesidade reduz a testosterona total, em parte pela redução da globulina ligadora de hormônios sexuais, e pode suprimir o eixo gonadal, configurando hipogonadismo funcional[178,187]. Antes da cirurgia bariátrica, 64% dos homens com obesidade grave apresentavam hipogonadismo associado à obesidade[845].

A perda de peso é o primeiro tratamento. Em metanálise de 24 estudos, a perda de peso elevou a testosterona total, mais com a cirurgia bariátrica que com a dieta, e a magnitude da perda foi o principal preditor do aumento[283]. Após a cirurgia bariátrica, o hipogonadismo associado à obesidade resolveu-se em 87% dos homens[845], e os agonistas do receptor de GLP-1 elevaram a testosterona total e livre, a globulina ligadora e as gonadotrofinas em metanálise de sete estudos[846]. As diretrizes europeia e americana recomendam que o tratamento do hipogonadismo associado à obesidade inclua a perda de peso[46,178], e a europeia afirma que a obesidade, isoladamente, não é razão suficiente para iniciar testosterona[178].

Diagnóstico e indicação de testosterona. O diagnóstico de hipogonadismo exige sintomas e sinais de deficiência e concentrações inequívoca e consistentemente baixas de testosterona, confirmadas em amostras matinais em jejum; o rastreamento rotineiro não é recomendado[187]. Na obesidade, a testosterona livre pode estar normal apesar da testosterona total baixa, o que deve ser considerado na interpretação (capítulo 4). A testosterona não deve ser utilizada para melhorar o controle glicêmico[187] nem como tratamento da obesidade. Quando há hipogonadismo confirmado e a perda de peso não é possível ou suficiente, a reposição pode ser considerada, com as contraindicações e o monitoramento das diretrizes próprias, incluindo hematócrito e desejo de fertilidade[178,187].

O que os ensaios mostram.

- **Segurança cardiovascular:** no TRAVERSE, com 5.246 homens com hipogonadismo e doença cardiovascular ou alto risco, a testosterona não aumentou os eventos cardiovasculares maiores (7,0% contra 7,3%), mas associou-se a mais fibrilação atrial, lesão renal aguda e embolia pulmonar[847].
- **Prevenção do diabetes:** no T4DM, em homens de 50 a 74 anos com cintura aumentada, testosterona

baixa ou limítrofe sem hipogonadismo orgânico e intolerância à glicose ou diabetes recém-diagnosticado, inscritos em programa de estilo de vida, a testosterona reduziu o diabetes em dois anos de 21% para 12%[848]. O resultado não estabelece indicação de testosterona para prevenir diabetes fora de ensaios.

- **Durante a perda de peso em idosos:** no LITROS (*Lifestyle Intervention and Testosterone Replacement in Obese Seniors*), em homens com 65 anos ou mais, obesidade, hipogonadismo e fragilidade em intervenção intensiva no estilo de vida, a testosterona não melhorou a função física global, mas reduziu a perda de massa magra e preservou a densidade mineral óssea do quadril, com maior aumento do hematócrito[849].

Esses resultados sustentam a reposição apenas no hipogonadismo confirmado. O uso de esteroides androgênicos e anabolizantes para fins estéticos, ganho de massa muscular ou desempenho esportivo não tem indicação (11.7).

11.4 Síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP)

Em 2026, processo de consenso internacional em múltiplas etapas, com participação de profissionais, pesquisadores e pacientes, adotou a denominação polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS) em substituição a polycystic ovary syndrome, para refletir as dimensões endócrinas e metabólicas da condição e abandonar a referência a cistos ovarianos, com período de transição de três anos[189]. Esta diretriz adota a tradução síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP), em substituição a síndrome dos ovários policísticos (SOP). As recomendações da diretriz internacional de 2023 permanecem a referência clínica, com conteúdo inalterado[188].

A SOMP é frequente em mulheres com obesidade, presente em 36% das mulheres com obesidade grave antes da cirurgia bariátrica[845]. A diretriz internacional de 2023 recomenda intervenção no estilo de vida para todas as mulheres com a síndrome, reconhece benefícios mesmo sem perda de peso e associa o controle do peso a melhoras clínicas significativas[188]. A perda de 5% a 10% em seis meses melhora a ovulação e a fertilidade[258,850].

- **Metformina:** deve ser considerada em adultas com a síndrome e IMC de 25 kg/m² ou mais, para desfechos antropométricos e metabólicos[188].
- **Medicamentos antiobesidade:** devem ser indicados segundo as indicações gerais do capítulo 10, associados à intervenção no estilo de vida, com contracepção eficaz quando houver possibilidade de gestação e atenção ao risco de recuperação do peso após a suspensão[188]. A escolha e o uso seguem o capítulo 10.
- **Inositol:** pode ser considerado conforme preferências e valores, com benefício metabólico possível e benefício limitado para ovulação, hirsutismo ou peso; a metformina deve ser preferida para hirsutismo e adiposidade central[188].
- **Cirurgia:** no ensaio BAMBINI, em mulheres com a síndrome e IMC de 35 kg/m² ou mais, a gastrectomia vertical produziu 2,5 vezes mais ovulações espontâneas que o tratamento clínico[851], e, em metanálise, a síndrome resolveu-se em 96% das mulheres após a cirurgia bariátrica[845] (capítulo 13).

11.5 Menopausa e envelhecimento

Composição corporal na transição menopausal. No estudo SWAN, a taxa de ganho de gordura dobrou durante a transição menopausal, e a massa magra passou a diminuir, com mudanças iniciadas cerca de dois anos antes da última menstruação; o peso, por outro lado, aumentou de forma linear, sem aceleração atribuível à transição[300]. O envelhecimento é, portanto, o principal determinante do ganho de peso na meia-idade, enquanto a transição menopausal contribui para a redistribuição da gordura e para a perda de massa magra. O risco metabólico da mulher de meia-idade não deve ser avaliado

apenas pelo peso ou pelo IMC; a cintura, a composição corporal, a força, a saúde óssea, o sono e os sintomas da menopausa devem integrar a avaliação (capítulo 4).

Terapia hormonal. A terapia hormonal da menopausa não é tratamento da obesidade: a diretriz europeia recomenda não iniciar estrogênio com o único objetivo de reduzir o peso[178]. Também não deve ser evitada por receio de ganho de peso. Revisão da Cochrane com 28 ensaios e 28.559 mulheres não encontrou efeito da terapia hormonal sobre o peso[852]; no subestudo do Women's Health Initiative, a terapia hormonal reduziu discretamente a perda de massa magra e a relação entre a gordura do tronco e a das pernas, efeito considerado pequeno pelos autores[853]; e, em metanálise, reduziu a gordura abdominal e a incidência de diabetes em mulheres sem diabetes[854]. Durante a perda de peso por exercício, a terapia hormonal preservou a densidade mineral óssea em ensaio randomizado[855], e a resposta à intervenção intensiva no estilo de vida foi semelhante em usuárias e não usuárias de estrogênio no Diabetes Prevention Program[856]. A indicação, a escolha e a duração da terapia hormonal seguem as diretrizes de menopausa[301]. A observação de maior perda de peso com semaglutida em usuárias de terapia hormonal provém de estudo retrospectivo pequeno[857] e deve ser considerada hipótese.

Capacidade intrínseca. A Classificação Internacional de Doenças, em sua 11ª revisão, em vigor desde 2022, incluiu o código MG2A, "declínio da capacidade intrínseca associado ao envelhecimento", após a retirada do termo "velhice" proposto inicialmente; o envelhecimento não foi classificado como doença[858,859]. O conceito reforça que o tratamento da obesidade ao longo do envelhecimento deve buscar, além da redução da adiposidade, a preservação da força, da mobilidade, da cognição, da saúde óssea e da independência funcional (capítulos 10 e 17).

11.6 Efeito da perda de peso sobre a função hormonal

Diante de um resultado hormonal alterado na pessoa com obesidade, três situações devem ser distinguidas: a doença hormonal verdadeira, que deve ser diagnosticada e tratada independentemente da obesidade; a alteração funcional secundária à obesidade, que tende a melhorar com a redução da adiposidade; e a variação laboratorial relacionada à obesidade ou ao envelhecimento, que não constitui, isoladamente, indicação de reposição. Um valor na parte inferior da faixa de referência não é, por si só, indicação terapêutica, e restaurar concentrações hormonais características da juventude não é objetivo do tratamento.

Grande parte das alterações hormonais associadas à obesidade é reversível com a perda de peso. A diretriz europeia afirma que o equilíbrio do TSH, do cortisol e da testosterona costuma ser restaurado com a redução do peso[178]. Após a cirurgia bariátrica, houve resolução do hipogonadismo masculino em 87% e da SOMP em 96%, com aumento da testosterona nos homens e redução do estradiol em ambos os sexos[845]; com os agonistas do receptor de GLP-1, a testosterona aumentou nos homens[846]. Por isso, a reavaliação hormonal após perda de peso relevante é preferível à reposição precoce de hormônios cujas alterações podem ser funcionais. A investigação endócrina da obesidade, incluindo o hipercortisolismo, está no capítulo 4.

11.7 Hormônios sem indicação no tratamento da obesidade

Diversas intervenções hormonais são oferecidas para emagrecer, "otimizar" o metabolismo ou preservar a massa muscular sem indicação endócrina. Nenhuma tem evidência de benefício para o tratamento da obesidade, e várias têm riscos importantes.

- **Gonadotrofina coriônica humana (hCG):** metanálise não encontrou evidência de efeito sobre o peso, a distribuição da gordura ou a fome[860]. Não é aprovada para emagrecer em nenhuma das jurisdições de referência, e as agências americana e canadense alertaram contra seu uso[861,862].
- **Hormônio de crescimento:** em adultos com obesidade, reduziu discretamente a gordura visceral e aumentou a massa magra, sem perda de peso e com aumento da glicemia e da insulina[863]. A diretriz

europeia recomenda não usá-lo para tratar obesidade quando a secreção é normal[178].

- **Desidroepiandrosterona e testosterona em mulheres:** a Endocrine Society recomenda contra o uso rotineiro de desidroepiandrosterona e contra a testosterona para fins metabólicos ou de bem-estar geral em mulheres[864].
- **Esteroides anabolizantes:** associam-se a aumento do risco de morte e a riscos cardiovasculares, psiquiátricos, metabólicos e endócrinos[865]. A oxandrolona teve a aprovação retirada nos Estados Unidos em 2023, por riscos hepáticos graves e ausência de evidência de eficácia[866].
- **Implantes hormonais manipulados:** a ANVISA suspendeu, em 2024, a manipulação, a comercialização e o uso de implantes manipulados com esteroides anabolizantes ou hormônios androgênicos para fins estéticos, de ganho de massa muscular ou de desempenho esportivo, e a propaganda de implantes hormonais manipulados[867]. A medida dirige-se a essas finalidades; a manipulação de preparações hormonais prescritas para indicação clínica própria e individualizada permanece regida pelas normas sanitárias de boas práticas de manipulação[789].
- **Hormônios "bioidênticos" manipulados:** não devem ser prescritos rotineiramente quando existem formulações aprovadas, e a dosagem salivar não avalia com precisão os níveis hormonais[868,869].
- **Hormônio tireoidiano em pessoas eutireoidianas:** ver 11.2.
- **Produtos para "reduzir o cortisol" e combinações hormonais:** o hipercortisolismo verdadeiro deve ser investigado e tratado (capítulo 4), mas não há fundamento para medicamentos ou suplementos destinados a reduzir o cortisol em pessoas sem hipercortisolismo, nem para combinações de hormônios tireoidianos, testosterona, estradiol, hormônio de crescimento, desidroepiandrosterona, pregnenolona ou micronutrientes destinadas a "reprogramar" o metabolismo ou o ponto de ajuste do peso. Cada hormônio exige indicação própria.

11.8 Saúde óssea

A perda de peso por restrição dietética associa-se a pequena redução da densidade mineral óssea, especialmente no quadril[203]. Com a liraglutida, a perda de peso reduziu a densidade mineral do quadril e da coluna em comparação com o exercício, e a associação de exercício e liraglutida preservou a massa óssea em relação ao placebo[870]. Não há ensaio randomizado publicado com avaliação da densidade mineral óssea por densitometria com a tirzepatida. Após a cirurgia bariátrica, o risco de fratura é 21% a 44% maior, crescente após cerca de três anos e maior após as técnicas disabsortivas[871].

A proteção óssea durante a perda de peso inclui o treinamento resistido e de impacto (capítulo 7), a ingestão adequada de proteína, cálcio e vitamina D (capítulo 6) e a avaliação do risco de fratura nas pessoas de maior risco: idosas, mulheres na pós-menopausa, pessoas frágeis, com grandes perdas de peso ou após cirurgia bariátrica[203,294,871]. A terapia hormonal da menopausa e a testosterona no hipogonadismo confirmado preservaram a densidade mineral óssea durante a perda de peso em ensaios randomizados[849,855], o que pode ser considerado quando essas terapias já têm indicação própria. A preservação da densidade mineral não equivale, porém, a redução de fraturas: no subestudo de fraturas do TRAVERSE, com 5.204 homens com hipogonadismo acompanhados por mediana de 3,2 anos, a testosterona não reduziu as fraturas clínicas, cuja incidência foi numericamente maior que com placebo (3,50% contra 2,46%; razão de risco de 1,43, intervalo de confiança de 95% de 1,04 a 1,97)[872]. A testosterona não deve, portanto, ser utilizada com a finalidade isolada de prevenir fraturas.

11.9 Micronutrientes

Deficiências associadas à obesidade. Pessoas com obesidade frequentemente apresentam ingestão inadequada de ferro, cálcio, magnésio, zinco, folato e vitaminas A e B12, com maior risco após a cirurgia bariátrica e durante o uso prolongado de medicamentos antiobesidade[840]. A deficiência de vitamina D é 35% mais prevalente na obesidade que no peso normal[873], e o risco de deficiência de ferro é maior na obesidade[184].

Vitamina D. A menor concentração de vitamina D na obesidade é explicada principalmente pela diluição em maior volume corporal[874], e a resposta à suplementação é menor em pessoas com maior IMC[875]. A suplementação não reduz o peso nem a gordura corporal em metanálises de ensaios randomizados[876,877]. A diretriz da Endocrine Society de 2024 sugere não dosar rotineiramente a vitamina D em adultos com obesidade e sugere suplementação empírica, associada à mudança do estilo de vida, em pessoas com pré-diabetes de alto risco[185]. Em metanálise de dados individuais de três ensaios em pré-diabetes, a vitamina D reduziu o diabetes em 15%, e, em análise exploratória, o efeito pareceu maior nas pessoas com IMC abaixo de cerca de 31 kg/m²[878], achado coerente com o do ensaio D2d[879]. Por se tratar de análise de subgrupo, esse ponto de corte gera hipótese e não deve ser utilizado isoladamente para selecionar ou excluir pacientes. A diretriz canadense sugere monitorar a vitamina D na avaliação de pessoas com obesidade[880], posição divergente da Endocrine Society. Esta diretriz adota a dosagem quando há indicação clínica (capítulo 4) e o tratamento da deficiência documentada. A recomendação contra a dosagem rotineira não se aplica a pessoas com osteoporose, hipocalcemia, má absorção, cirurgia bariátrica ou outras condições de risco. A menor resposta sérica na obesidade não justifica doses elevadas empíricas sem indicação e acompanhamento.

Vitamina B12 e metformina. No Diabetes Prevention Program, o uso prolongado de metformina associou-se a maior frequência de deficiência de vitamina B12, com aumento de 13% na chance a cada ano de uso, e a deficiência associou-se a anemia e neuropatia[182]. A dosagem periódica de vitamina B12 deve ser considerada em usuários prolongados de metformina, especialmente na presença de anemia, neuropatia periférica, dieta pobre em vitamina B12 ou cirurgia gastrointestinal. A vitamina B12 não tem papel na perda de peso em pessoas sem deficiência.

Ferro. A inflamação associada à obesidade eleva a hepcidina e reduz a disponibilidade funcional do ferro, e a perda de peso reduziu a hepcidina e melhorou o estado do ferro após cirurgia[881]. A ferritina pode estar elevada por inflamação apesar da deficiência (capítulo 4). A deficiência documentada deve ser tratada.

Folato antes da gestação. A obesidade materna associa-se a maior risco de defeitos do tubo neural, com razão de chances de 1,70[882]. Todas as mulheres que planejam gestação devem receber pelo menos 0,4 mg de ácido fólico por dia a partir de antes da concepção[309,883]. Não há ensaios randomizados que comparem doses de ácido fólico em mulheres com obesidade, e a dose de 5 mg por dia proposta para IMC de 30 kg/m² ou mais baseia-se em extrapolação do risco[883,884]; a revisão de evidências do instituto britânico de excelência clínica concluiu, em 2025, que 0,4 mg é suficiente na ausência de outros fatores de risco[309]. Por isso, esta diretriz não estabelece recomendação própria de dose maior: a indicação de doses mais altas cabe à avaliação obstétrica dos fatores individuais de risco, como defeito do tubo neural prévio, diabetes, uso de anticonvulsivantes ou má absorção. A gestação durante a farmacoterapia é discutida no capítulo 10.

Micronutrientes durante a farmacoterapia e as dietas restritivas. A redução acentuada da ingestão com as terapias de alta eficácia, os eventos gastrointestinais e as dietas muito restritivas aumentam o risco de deficiências. O documento conjunto americano de 2025 aponta como nutrientes de atenção o ferro, o cálcio, o magnésio, o zinco e as vitaminas A, D, E, K, B1, B12 e C, com maior risco em ingestões inferiores a 1.200 kcal por dia em mulheres, e considera a suplementação dirigida ou um multivitamínico em pessoas de risco[59]. O consenso europeu de 2026 recomenda prevenir deficiências com suplementação dirigida e monitoramento bioquímico em grupos de maior risco: pessoas idosas ou frágeis, após cirurgia bariátrica, em dietas restritivas, com insegurança alimentar, intolerância gastrointestinal persistente, ingestão muito baixa ou perda de peso rápida ou excessiva; o mesmo documento observa que menos de 5% dos ensaios com incretinas relataram desfechos de micronutrientes, osso ou função[841]. Não há ensaio que sustente multivitamínico de rotina com os medicamentos atuais. A exceção é o orlistate, cuja bula recomenda multivitamínico com vitaminas lipossolúveis, tomado com intervalo de pelo menos duas horas[885].

Tiamina. A deficiência decorre provavelmente da ingestão inadequada e das perdas associadas aos sintomas gastrointestinais, e não de toxicidade direta dos medicamentos. Há casos documentados de encefalopatia de Wernicke durante o tratamento com semaglutida e tirzepatida, em pessoas com

vômitos prolongados, ingestão muito baixa e grande perda de peso, com óbito e sequelas cognitivas permanentes em parte dos casos[886,887]. Na presença de vômitos persistentes ou ingestão muito reduzida por período prolongado, a reposição empírica de tiamina deve ser considerada, por via parenteral quando houver sinais neurológicos, sem aguardar a confirmação laboratorial[886].

Micronutrientes não tratam obesidade. O cromo produziu redução de cerca de 1 kg, de relevância clínica discutível e com certeza baixa[888,889]; o ômega-3 não reduziu o peso[890]; o magnésio reduziu o IMC em 0,2 kg/m², principalmente em pessoas com deficiência[891]; e o zinco reduziu o peso em cerca de 0,5 kg em poucos ensaios pequenos[892]. Vitaminas e minerais devem ser utilizados para prevenir ou corrigir deficiências, e não com a finalidade de perder peso.

Quadro 11.1. Micronutrientes: situações de risco e conduta

Micronutriente	Situações de maior risco	Conduta
Vitamina D	Pouca exposição solar, pessoas idosas, gestação, pré-diabetes de alto risco, após cirurgia bariátrica	Não dosar rotineiramente apenas pela obesidade; tratar deficiência documentada; considerar suplementação empírica em pré-diabetes de alto risco e a partir de 75 anos[185]
Vitamina B12	Uso prolongado de metformina, dietas restritivas, após cirurgia bariátrica	Dosagem periódica em usuários prolongados de metformina; tratar deficiência[182]
Ferro	Mulheres em idade reprodutiva, inflamação, após cirurgia bariátrica	Interpretar a ferritina considerando a inflamação; tratar deficiência documentada[881]
Ácido fólico	Planejamento de gestação	Pelo menos 0,4 mg por dia antes da concepção[309,883]; doses maiores conforme avaliação obstétrica do risco individual
Tiamina	Vômitos persistentes, ingestão muito baixa, perda de peso rápida	Reposição empírica; via parenteral se sinais neurológicos[886]
Vitaminas lipossolúveis	Orlistate	Multivitamínico com intervalo de duas horas[885]
Vários micronutrientes	Ingestão persistentemente muito baixa durante a farmacoterapia, dietas restritivas, insegurança alimentar	Avaliação nutricional; suplementação dirigida ou multivitamínico em dose habitual[59,841]

11.10 Suplementos e produtos para emagrecer

Suplementos alimentares, fitoterápicos e "termogênicos" para emagrecer são amplamente utilizados, mas não demonstram de forma consistente eficácia clinicamente relevante. Revisão sistemática de 315 ensaios conduzida pela The Obesity Society identificou apenas 52 com baixo risco de viés; desses, 16 mostraram diferença em relação ao placebo, de 0,3 a 4,9 kg[370]. Em metanálises de fitoterápicos e de compostos isolados, nenhum produto atingiu o limiar de 2,5 kg considerado clinicamente relevante[893,894]. A diretriz americana do sistema de saúde dos veteranos de 2025 sugere não utilizar suplementos alimentares ou nutracêuticos para o controle clinicamente relevante do peso[895].

Os produtos de uso mais difundido apresentam, em relação ao placebo, os seguintes efeitos: quitosana, cerca de 1,7 a 1,8 kg, com efeito mínimo nos ensaios de melhor qualidade[894,896]; glucomanana, 1,3 kg[894]; ácido linoleico conjugado, cerca de 1 kg[894]; Garcinia, 0,9 kg[897]; feijão-branco, 1,6 kg[893]; L-carnitina, 1,2 kg[898]; probióticos, cerca de 0,6 kg[899]; e chá verde fora do Japão, sem efeito[900]. A berberina, divulgada como alternativa "natural" aos agonistas do receptor de GLP-1, não reduziu o peso em metanálise de dez ensaios[901]. O ensaio que sustentava o uso do vinagre de maçã foi retratado em 2025[902].

Segurança. O extrato de chá verde é causa bem estabelecida de lesão hepática, com insuficiência hepática, transplante e óbito, especialmente em doses elevadas e em jejum, e a União Europeia limitou o teor de catequinas e tornou obrigatórias advertências[903–905]. A Garcinia é causa provável de lesão hepática[906]. Suplementos para emagrecimento estão entre as principais causas de lesão hepática por produtos naturais e suplementos[805]. A associação de sinefrina e cafeína potencializa efeitos cardiovasculares[907,908]. Os suplementos para emagrecer estão entre os grupos mais frequentemente adulterados com fármacos não declarados, principalmente sibutramina, mas também fenolftaleína e fluoxetina[804], e sibutramina foi identificada em produtos vendidos como "naturais" no Brasil[909].

Regulação no Brasil. Os suplementos alimentares destinam-se a pessoas saudáveis e não têm

finalidade terapêutica; as alegações permitidas restringem-se a uma lista positiva, que não inclui o emagrecimento[910], e a ANVISA penalizou a propaganda de suplementos com alegações de emagrecimento[911]. Em estudo brasileiro baseado nos registros de uma farmácia de manipulação, 91,8% dos anorexígenos eram prescritos para uso associado a outras substâncias, entre elas fluoxetina, benzodiazepínicos, laxantes, diuréticos e tiratricol[912]; várias dessas associações são vedadas pela legislação sanitária (capítulo 10)[668].

Quadro 11.2. Suplementos e produtos para emagrecer: efeito e segurança

Produto	Efeito sobre o peso em relação ao placebo	Principal preocupação de segurança
Chá verde e extrato	Sem efeito fora do Japão[900]	Lesão hepática com o extrato[903]
Garcinia	Cerca de 0,9 kg[897]	Lesão hepática[906]
Cromo	0,5 a 1,1 kg, certeza baixa[888,889]	Sem preocupação específica relevante em doses habituais
Quitosana, glucomanana, ácido linoleico conjugado, feijão-branco, L-carnitina	1,0 a 1,8 kg, abaixo da relevância clínica[893,894,898]	Obstrução esofágica com glucomanana em comprimido[908]
Probióticos	Cerca de 0,6 kg[899]	Sem preocupação específica
Berberina	Sem efeito significativo[901]	Comercializada como alternativa a medicamentos, sem equivalência de eficácia
``Termogênicos'' com sinefrina e cafeína	Evidência fraca[908]	Efeitos cardiovasculares[907]
Produtos ``naturais'' de origem não verificada	Não aplicável	Adulteração com sibutramina e outros fármacos[804,909]

11.11 Limitações da evidência

- Não há diretriz de obesidade que trate de forma integrada a saúde hormonal e os micronutrientes; as recomendações deste capítulo integram diretrizes de outras especialidades e evidência primária.
- A prevalência de deficiências de folato, zinco, magnésio e tiamina na obesidade não foi estimada em revisões sistemáticas recentes.
- Os ensaios com as terapias de alta eficácia raramente relataram desfechos de micronutrientes, de massa óssea e de função.
- Não há ensaio randomizado com avaliação densitométrica óssea com a tirzepatida.
- Não há ensaios randomizados que comparem doses de ácido fólico antes da gestação em mulheres com obesidade.
- A possível modificação do efeito da vitamina D pelo IMC na prevenção do diabetes provém de análise de subgrupo.
- A preservação da densidade mineral com terapias hormonais não se traduziu em redução de fraturas no maior ensaio com testosterona.
- Os casos de encefalopatia de Wernicke com incretinas são relatos e séries, sem estimativa de incidência.

11.12 Síntese clínica

A pessoa com obesidade deve ter suas alterações hormonais e deficiências nutricionais identificadas e tratadas quando presentes, sem que hormônios, vitaminas, minerais ou suplementos sejam transformados em tratamento da obesidade. O hipotireoidismo manifesto e o hipogonadismo confirmado devem ser tratados segundo suas diretrizes, reconhecendo que a perda de peso corrige grande parte das alterações funcionais. A terapia hormonal da menopausa segue sua indicação própria, sem ser usada para emagrecer nem evitada por receio de ganho de peso. A atenção aos micronutrientes ganha importância com as terapias de alta eficácia, sobretudo nas pessoas com ingestão muito reduzida.

Hormônios sem indicação, fórmulas e suplementos para emagrecer não têm benefício demonstrado, e vários têm riscos relevantes.

11.13 Recomendações do capítulo 11

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R104**
>
> Hormônios não devem ser utilizados como tratamento da obesidade na ausência de indicação hormonal específica. As alterações hormonais associadas à obesidade devem ser interpretadas considerando que muitas são funcionais e reversíveis com a perda de peso, e a redução da adiposidade e a reavaliação hormonal devem ser priorizadas antes de se estabelecer indicação de reposição, salvo quando houver indicação hormonal independente claramente definida.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretriz europeia de investigação endócrina na obesidade; metanálises de estudos de perda de peso e de cirurgia bariátrica[178,283,845,846].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* resolução do hipogonadismo masculino em 87% e da SOMP em 96% após cirurgia bariátrica; aumento da testosterona proporcional à perda de peso.
- *Segurança e experiência acumulada:* evita a exposição desnecessária a hormônios e seus riscos.
- *Acesso e custo:* reduz custos com terapias sem indicação.
- *Condição regulatória:* nenhum hormônio é aprovado como tratamento da obesidade nas jurisdições de referência.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* o tempo ideal de reavaliação hormonal após perda de peso com as terapias de alta eficácia.

> **RECOMENDAÇÃO R105**
>
> O hipotireoidismo manifesto deve ser tratado na pessoa com obesidade como em qualquer outra pessoa. A elevação discreta do TSH não deve ser tratada com o objetivo de reduzir o peso, e a decisão de tratar o hipotireoidismo subclínico deve seguir as diretrizes de tireoide.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretrizes europeias e americanas de tireoide e de investigação endócrina na obesidade; estudo de composição corporal após tratamento do hipotireoidismo[178,180,842,843].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* a perda de peso após o tratamento do hipotireoidismo manifesto é de pequena magnitude e decorre principalmente de água e massa magra.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla.
- *Acesso e custo:* baixo custo.
- *Condição regulatória:* levotiroxina aprovada para hipotireoidismo, com advertência contra o uso para perda de peso.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* o limiar ideal de TSH para tratamento em pessoas com obesidade grave.

RECOMENDAÇÃO R106

Em homens com obesidade e redução de testosterona compatível com hipogonadismo funcional associado à obesidade, sem causa orgânica independente identificada, a redução da adiposidade deve constituir a intervenção inicial. A testosterona deve ser reservada aos casos de hipogonadismo confirmado por sintomas e sinais compatíveis e por concentrações inequívoca e consistentemente baixas em amostras matinais repetidas, após investigação etiológica adequada. Não deve ser utilizada como tratamento da obesidade nem com a finalidade de melhorar o controle glicêmico e, quando indicada, deve seguir as contraindicações e o monitoramento das diretrizes específicas.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretrizes da Endocrine Society, europeia e americana; metanálises de perda de peso; ensaios randomizados TRAVERSE, T4DM e LITROS[46,178,187,283,845,847–849].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* a perda de peso eleva a testosterona proporcionalmente; no hipogonadismo confirmado, a testosterona não aumentou eventos cardiovasculares maiores e reduziu a perda de massa magra durante a perda de peso, sem melhorar a função física global; em homens com testosterona baixa ou limítrofe sem hipogonadismo orgânico e alteração glicêmica, reduziu o diabetes em programa de estilo de vida.
- *Segurança e experiência acumulada:* aumento do hematócrito, de fibrilação atrial, de lesão renal aguda e de embolia pulmonar no TRAVERSE; supressão da espermatogênese.
- *Acesso e custo:* variável.
- *Condição regulatória:* testosterona aprovada para hipogonadismo; sem indicação aprovada sem diagnóstico de deficiência ou para fins estéticos e de desempenho.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito da testosterona associada às terapias de alta eficácia sobre a massa muscular e a função.

RECOMENDAÇÃO R107

Em mulheres com síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP) e excesso de peso, a intervenção no estilo de vida é recomendada, e a metformina deve ser considerada em adultas com IMC de 25 kg/m² ou mais para benefícios antropométricos e metabólicos. Os medicamentos antiobesidade e a cirurgia metabólica e bariátrica seguem as indicações e as forças das recomendações gerais (capítulos 10 e 13), com contracepção eficaz quando houver possibilidade de gestação e atenção à rápida recuperação da fertilidade após perda de peso importante.

- *Força da orientação:* Recomendado (estilo de vida); Deve ser considerado (metformina com IMC de 25 kg/m² ou mais); medicamentos antiobesidade e cirurgia conforme as recomendações gerais dos capítulos 10 e 13, sem força própria nesta recomendação.
- *Bases de sustentação:* diretriz internacional de 2023; ensaio randomizado BAMBINI; metanálise de cirurgia bariátrica; declaração de posição da EASO[188,258,845,850,851].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* perda de 5% a 10% melhora a ovulação; a cirurgia produziu 2,5 vezes mais ovulações espontâneas que o tratamento clínico.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla para metformina; risco teratogênico de medicamentos antiobesidade exige contracepção.

- *Acesso e custo:* metformina de baixo custo.
- *Condição regulatória:* uso de metformina na síndrome é fora da bula em alguns países.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito das terapias de alta eficácia sobre a fertilidade e a gestação subsequente.

RECOMENDAÇÃO R108

A terapia hormonal da menopausa não deve ser utilizada com o objetivo de reduzir o peso e não deve ser evitada por receio de ganho de peso; sua indicação segue as diretrizes de menopausa. Na mulher de meia-idade, a avaliação deve incluir a cintura, a composição corporal, a força e a saúde óssea, além do peso.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* revisão sistemática da Cochrane; subestudo do Women's Health Initiative; metanálise; ensaio randomizado durante perda de peso; coorte SWAN; diretrizes europeia e de menopausa[178,300,301,852–855].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* sem efeito sobre o peso; redução discreta da gordura abdominal; preservação da densidade mineral óssea durante a perda de peso.
- *Segurança e experiência acumulada:* conforme as diretrizes de menopausa.
- *Acesso e custo:* variável.
- *Condição regulatória:* não aprovada para obesidade.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* se a terapia hormonal modifica a resposta às terapias de alta eficácia, hipótese sugerida apenas por estudos observacionais.

RECOMENDAÇÃO R109

Não é recomendado utilizar hormônios ou terapias hormonais sem indicação própria com a finalidade de tratar obesidade ou promover perda de peso — incluindo hormônio tireoidiano em pessoas eutireoidianas, gonadotrofina coriônica humana, hormônio de crescimento, desidroepiandrosterona, esteroides anabolizantes, implantes hormonais com finalidade estética ou de desempenho e estrogênio.

- *Força da orientação:* Não recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálises; diretrizes europeia e da Endocrine Society; declaração científica sobre anabolizantes; ações regulatórias americanas, canadenses e brasileiras[178,180,844,860–867].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* nenhum benefício sobre o peso demonstrado.
- *Segurança e experiência acumulada:* toxicidade cardíaca e óssea do hormônio tireoidiano em excesso; riscos cardiovasculares, hepáticos, psiquiátricos e endócrinos dos anabolizantes; hiperglicemia com hormônio de crescimento.
- *Acesso e custo:* custo sem benefício.
- *Condição regulatória:* nenhum desses usos é aprovado; no Brasil, a prescrição de anabolizantes para fins estéticos e os implantes hormonais manipulados com finalidade estética, de ganho de massa muscular ou de desempenho são vedados.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.

- *O que ainda não se sabe:* não se aplica.

RECOMENDAÇÃO R110

Durante a perda de peso, a saúde óssea deve ser considerada nas pessoas de maior risco — idosas, na pós-menopausa, frágeis, com grandes perdas de peso ou após cirurgia bariátrica —, com treinamento resistido e de impacto, ingestão adequada de proteína, cálcio e vitamina D e avaliação do risco de fratura.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* metanálise de perda de peso dietética; análise de ensaio randomizado com liraglutida e exercício; declaração de posição sobre cirurgia bariátrica; declaração da EASO sobre pessoas idosas; subestudo de fraturas do TRAVERSE[203,294,870–872].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* pequena redução da densidade mineral com a perda de peso; risco de fratura 21% a 44% maior após cirurgia bariátrica; preservação óssea com a associação de exercício; a testosterona no hipogonadismo não reduziu fraturas.
- *Segurança e experiência acumulada:* intervenções de baixo risco.
- *Acesso e custo:* densitometria com acesso variável.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito da tirzepatida e da semaglutida em doses altas sobre a densidade mineral óssea e o risco de fratura.

RECOMENDAÇÃO R111

A vitamina D não deve ser dosada rotineiramente apenas em razão da obesidade e não deve ser utilizada para perder peso. A deficiência documentada deve ser tratada. Em pessoas com pré-diabetes de alto risco, a suplementação empírica pode ser considerada como adjuvante da mudança no estilo de vida, reconhecendo que a possível modificação do efeito pelo IMC é exploratória.

- *Força da orientação:* Recomendado (não dosar rotineiramente e não usar para perder peso); Pode ser considerado (suplementação empírica no pré-diabetes de alto risco).
- *Bases de sustentação:* diretriz da Endocrine Society de 2024; metanálises de ensaios randomizados; metanálise de dados individuais; ensaio D2d[185,876–879].
- *Convergência:* concordante, entre ensaios e metanálises, quanto à ausência de efeito clinicamente relevante sobre o peso; favorável, porém não uniforme, quanto à redução da progressão para diabetes em pessoas com pré-diabetes de alto risco, com possível modificação do efeito pelo IMC em análise exploratória.
- *Magnitude:* sem efeito sobre o peso; redução de 15% do diabetes no pré-diabetes; efeito possivelmente maior com IMC mais baixo, em análise de subgrupo.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla em doses habituais.
- *Acesso e custo:* baixo custo.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a ausência de efeito sobre o peso; moderada para a prevenção do diabetes na obesidade.
- *O que ainda não se sabe:* se doses ajustadas ao peso corporal produziriam benefício em pessoas com obesidade.

RECOMENDAÇÃO R112

Em pessoas em uso prolongado de metformina, a dosagem periódica de vitamina B12 deve ser considerada, especialmente na presença de anemia, neuropatia periférica ou outros fatores de risco de deficiência.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado com seguimento prolongado[182].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* aumento de 13% na chance de deficiência a cada ano de uso.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla.
- *Acesso e custo:* baixo custo.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* o intervalo ideal de dosagem.

RECOMENDAÇÃO R113

Durante a farmacoterapia de alta eficácia e as dietas restritivas, o risco de deficiências de micronutrientes deve ser avaliado, com suplementação dirigida ou multivitamínico em dose habitual nas pessoas com ingestão persistentemente muito baixa, dieta de baixa qualidade, intolerância gastrointestinal prolongada ou outros fatores de risco. Com o orlistate, o multivitamínico com vitaminas lipossolúveis é recomendado.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado (suplementação dirigida); Recomendado (multivitamínico com orlistate).
- *Bases de sustentação:* documento conjunto americano de 2025; consenso europeu de 2026; revisão narrativa; bula do orlistate[59,840,841,885].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não estimada em ensaios; menos de 5% dos ensaios com incretinas relataram desfechos de micronutrientes.
- *Segurança e experiência acumulada:* suplementação em doses habituais de baixo risco.
- *Acesso e custo:* baixo custo.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a frequência real de deficiências com as terapias de alta eficácia e o benefício da suplementação rotineira.

RECOMENDAÇÃO R114

Na presença de vômitos persistentes ou ingestão muito reduzida por período prolongado durante a farmacoterapia, a reposição empírica de tiamina deve ser considerada. Diante de suspeita clínica de encefalopatia de Wernicke, a tiamina deve ser administrada imediatamente por via parenteral, sem aguardar a confirmação laboratorial.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado (reposição empírica nas situações de risco); Recomendado (tratamento imediato diante de suspeita clínica).

- *Bases de sustentação:* princípios estabelecidos de prevenção e tratamento da deficiência de tiamina e da encefalopatia de Wernicke, conforme diretriz europeia de neurologia; revisão sistemática de casos e relatos de caso associados a semaglutida e tirzepatida[886,887,913].
- *Convergência:* concordante entre os relatos.
- *Magnitude:* evento raro, mas com óbito e sequelas cognitivas permanentes em parte dos casos.
- *Segurança e experiência acumulada:* a tiamina tem baixo risco.
- *Acesso e custo:* baixo custo.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a incidência e os fatores de risco da deficiência de tiamina com as terapias baseadas em incretinas.

RECOMENDAÇÃO R115

Mulheres com obesidade que planejam gestação devem receber pelo menos 0,4 mg de ácido fólico por dia desde antes da concepção. Doses maiores devem seguir a avaliação obstétrica dos fatores individuais de risco.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálise de risco de defeitos do tubo neural; sínteses de evidência obstétricas[309,882–884].
- *Convergência:* concordante quanto à associação entre obesidade e defeitos do tubo neural; não há ensaios que comparem doses em mulheres com obesidade.
- *Magnitude:* risco de defeitos do tubo neural 70% maior na obesidade.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla.
- *Acesso e custo:* baixo custo.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a suplementação com pelo menos 0,4 mg.
- *O que ainda não se sabe:* se doses maiores reduzem os defeitos do tubo neural em mulheres com obesidade sem outros fatores de risco.

RECOMENDAÇÃO R116

Não é recomendado o uso de vitaminas, minerais, suplementos alimentares, fitoterápicos, "termogênicos" ou fórmulas contendo combinações de substâncias sem eficácia e segurança demonstradas para o tratamento da obesidade, nem de combinações de hormônios ou micronutrientes destinadas a "reprogramar" o metabolismo ou o ponto de ajuste do peso. Produtos de origem ou composição não verificável não devem ser utilizados. Esta recomendação não se refere às associações farmacológicas cientificamente fundamentadas nem às preparações magistrais regulamentadas discutidas no capítulo 10 (R89 a R92).

- *Força da orientação:* Não recomendado.
- *Bases de sustentação:* revisão sistemática da The Obesity Society; metanálises de fitoterápicos, compostos isolados e micronutrientes; diretriz americana com método GRADE; dados de hepatotoxicidade e de adulteração; dados brasileiros de fórmulas manipuladas; normas brasileiras[370,668,804,805,888,890,893–895,903,909,910,912].
- *Convergência:* concordante.

- *Magnitude:* nas metanálises, efeitos entre zero e cerca de 1,8 kg, sem demonstração consistente de relevância clínica; nos 16 ensaios positivos de baixo risco de viés, diferenças de 0,3 a 4,9 kg, sem replicação consistente.
- *Segurança e experiência acumulada:* lesão hepática, efeitos cardiovasculares de estimulantes e adulteração com fármacos não declarados.
- *Acesso e custo:* frequentemente representam custo sem benefício clínico relevante demonstrado.
- *Condição regulatória:* no Brasil, suplementos não podem alegar emagrecimento, e associações de anorexígenos com outras classes em fórmulas são vedadas.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a eficácia e a segurança de longo prazo de diversos produtos e combinações comercializados permanecem inadequadamente estudadas.

CAPÍTULO 12

PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS

12.1 O lugar dos procedimentos endoscópicos no tratamento da obesidade

Os procedimentos endoscópicos bariátricos e metabólicos constituem modalidade própria no tratamento da obesidade, menos invasiva que a cirurgia e potencialmente complementar ou alternativa à farmacoterapia em pessoas selecionadas. Não constituem etapa obrigatória entre a farmacoterapia e a cirurgia, nem devem retardar indicação cirúrgica estabelecida. São realizados por via oral, sem incisões, com internação curta ou em regime ambulatorial, e atuam sobre o estômago reduzindo sua capacidade, retardando o esvaziamento gástrico e aumentando a saciedade. Diferentemente da cirurgia, não alteram o trânsito intestinal nem promovem a disabsorção, e parte deles é temporária ou reversível.

Como as demais modalidades, os procedimentos endoscópicos não substituem o tratamento contínuo da obesidade. Os ensaios randomizados avaliaram esses procedimentos associados a intervenções sobre alimentação, atividade física e comportamento, e não isoladamente[914–916]. A obesidade é doença crônica e recorrente, e qualquer intervenção que produza perda de peso deve ser seguida de plano de manutenção (capítulo 18).

Este capítulo trata das técnicas disponíveis e com evidência clínica: o balão intragástrico, a gastroplastia endoscópica, a redução endoscópica da anastomose após o bypass gástrico e a associação desses procedimentos à farmacoterapia. Técnicas sem dispositivo comercialmente disponível ou em fase de investigação não são recomendadas.

Três princípios orientam o capítulo:

- **Os procedimentos endoscópicos são uma opção terapêutica própria, e não um degrau obrigatório.** Podem ser indicados como primeira intervenção de maior intensidade, em associação à farmacoterapia ou quando a pessoa não deseja ou não pode realizar a cirurgia. Não devem ser exigidos antes da cirurgia nem retardar uma cirurgia indicada.
- **A perda de peso obtida precisa de manutenção.** Em especial após a retirada do balão, a recuperação de peso é a regra quando não há tratamento de manutenção.
- **A escolha entre farmacoterapia, endoscopia e cirurgia deve considerar a magnitude de perda necessária, as complicações, as contraindicações, a preferência da pessoa, a disponibilidade de equipe qualificada, o custo e a necessidade de tratamento de longo prazo.**

12.2 Regulação dos procedimentos

Os procedimentos endoscópicos com maior base de evidência no tratamento da obesidade são o balão intragástrico, utilizado também em pessoas com restrição à cirurgia ou como preparo pré-operatório, e a gastroplastia endoscópica (12.3 e 12.4). Os dispositivos utilizados devem ter registro na autoridade sanitária de cada país (no Brasil, a ANVISA), e os procedimentos devem ser realizados por médico habilitado em endoscopia, em estrutura adequada, com acompanhamento clínico e nutricional antes, durante e após o procedimento.

Nos Estados Unidos, a agência americana aprovou o balão Orbera e um balão duplo em 2015 e um balão preenchido com gás em 2016[917]; o balão ajustável foi avaliado em ensaio randomizado multicêntrico[916]. A diretriz conjunta das sociedades americana e europeia de endoscopia, de 2024, com método GRADE,

sugere o balão intragástrico e a gastroplastia endoscópica, associados à mudança do estilo de vida, para adultos com IMC de 30 kg/m² ou mais, ou de 27 a 29,9 kg/m² com pelo menos uma complicação relacionada à obesidade[918].

12.3 Balão intragástrico

O balão intragástrico é dispositivo de silicone colocado no estômago por endoscopia e preenchido com solução salina ou gás, que ocupa parte do volume gástrico, retarda o esvaziamento e aumenta a saciedade. Permanece por período definido, em geral seis meses para os balões não ajustáveis e até oito meses para o ajustável, e depois é retirado por endoscopia.

Eficácia. No ensaio randomizado pivotal do balão Orbera, com 255 adultos com IMC de 30 a 40 kg/m², a perda de peso total foi de 10,2% com o balão associado ao estilo de vida e de 3,3% com o estilo de vida isolado em seis meses; seis meses após a retirada, era de 7,6% contra 3,1%[914]. Em metanálise que avaliou os limiares de desempenho da sociedade americana de endoscopia, o balão Orbera produziu perda de peso total de 13,2% em seis meses e de 11,3% em 12 meses, com diferença de 26,9 pontos percentuais na perda do excesso de peso em relação ao controle nos ensaios randomizados[919]. No ensaio randomizado do balão ajustável, com 288 adultos com IMC de 30 kg/m² ou mais, a perda de peso total foi de 15,0% contra 3,3% com o controle em 32 semanas, e 74% dos participantes mantinham o objetivo pré-especificado seis meses após a retirada[916]. Em metanálise de 15 ensaios randomizados com 1.961 pacientes, o balão foi superior ao tratamento clínico padrão aos 6, 9 e 12 meses, com diferenças de 13 a 17 pontos percentuais na perda do excesso de peso[920]. Em metanálise em rede de ensaios randomizados, todos os balões foram superiores ao controle na retirada; em cerca de 12 meses, o balão ajustável e a gastroplastia endoscópica foram mais eficazes que o balão Orbera[921].

Recuperação de peso após a retirada. Em coorte de 500 pacientes acompanhados por cinco anos, a proporção que mantinha perda de mais de 20% do excesso de peso foi de 53% em 12 meses, 27% em 24 meses e 23% em 60 meses[922]. O balão produz, portanto, perda de peso clinicamente relevante durante sua permanência, mas a maior parte das pessoas recupera parte importante do peso nos anos seguintes se não houver tratamento de manutenção. O balão deve ser entendido como intervenção temporária, inserida em plano de longo prazo que inclua as medidas de manutenção descritas no capítulo 18 e, quando indicada, a farmacoterapia.

Segurança. Náusea, vômitos e dor abdominal são quase universais nas primeiras semanas: no ensaio pivotal, ocorreram em 86,9%, 75,6% e 57,5%, respectivamente, e 18,8% dos participantes tiveram o balão retirado antes de seis meses por eventos adversos ou por solicitação[914]. No ensaio do balão ajustável, 17% tiveram retirada precoce por intolerância, e os eventos adversos relacionados ao dispositivo ocorreram em 4%[916]. Na metanálise, a migração ocorreu em 1,4% e a perfuração gástrica em 0,1%[919]. A agência americana alertou para hiperinsuflação espontânea do balão preenchido com líquido, que pode surgir a partir de nove dias após o implante, e para pancreatite aguda, ambas exigindo retirada precoce[917]. Esses eventos raros, mas graves, exigem que a pessoa seja orientada a procurar atendimento diante de dor abdominal intensa, vômitos persistentes, distensão ou incapacidade de manter a hidratação, e que a equipe esteja disponível durante todo o período de permanência do dispositivo. O tempo máximo de permanência indicado pelo fabricante deve ser respeitado.

Indicações. O balão pode ser considerado em adultos com obesidade que desejem intervenção de maior intensidade que a farmacoterapia isolada e aceitem sua natureza temporária, em pessoas com restrição à cirurgia e como estratégia de perda de peso pré-operatória em pessoas selecionadas com obesidade grave[918]. Em metanálise de 11 estudos, o balão antes da cirurgia reduziu o IMC em cerca de 7,5 kg/m², mas não reduziu de forma significativa as complicações cirúrgicas nem melhorou o resultado ponderal após a cirurgia em seguimento de cerca de 15 meses[923]; essa estratégia não deve ser apresentada como forma comprovada de reduzir o risco operatório. Antes do implante, devem ser avaliadas a anatomia gástrica, a presença de hérnia hiatal volumosa, de úlcera ou de cirurgia gástrica prévia, as condições que impeçam a endoscopia ou a sedação e a capacidade de seguir as orientações e o acompanhamento, segundo as instruções de uso do dispositivo.

12.4 Gastroplastia endoscópica

A gastroplastia endoscópica, também chamada de gastroplastia endoscópica em manga ou plicatura gástrica endoscópica, utiliza dispositivo de sutura endoscópica para reduzir o volume gástrico por meio de pontos de espessura total ao longo da grande curvatura, criando um estômago tubular sem ressecção. É procedimento de efeito anatômico duradouro, sem necessidade programada de retirada de dispositivo, mas sua configuração pode modificar-se ao longo do tempo, e não impede revisão endoscópica ou cirurgia posterior.

Eficácia. No ensaio randomizado MERIT, com 209 adultos com IMC de 30 a 40 kg/m², a gastroplastia endoscópica associada ao estilo de vida produziu perda de peso total de 13,6% contra 0,8% com o estilo de vida isolado em 52 semanas; 77% contra 12% alcançaram perda de pelo menos 25% do excesso de peso, e 80% contra 45% tiveram melhora de pelo menos uma complicação metabólica. Em 104 semanas, 68% dos participantes que haviam respondido ao tratamento em 52 semanas mantinham perda de pelo menos 25% do excesso de peso[915]. Em metanálise de 2026 com 33 estudos e 8.880 pacientes, a perda de peso total foi de 17,9% em um ano e de 15,7% em três anos, com manutenção clinicamente relevante e discreta atenuação ao longo do seguimento[924]. Metanálise anterior, de oito estudos com 1.772 pacientes, encontrou perda de 16,5% em 12 meses e de 17,2% em 18 a 24 meses[925]. Em coorte acompanhada por cinco anos, a perda de peso total média foi de 15,9%, e 61% mantinham perda de pelo menos 10%, com pequeno número de pacientes avaliados nesse prazo[926].

Comparação com a cirurgia. Metanálises de 2026 mostram que a gastrectomia vertical produz perda de peso maior que a gastroplastia endoscópica, com diferença de cerca de 8 pontos percentuais de perda de peso total aos seis meses, 12,5 pontos aos 12 meses e 10 pontos aos 24 meses[927,928]. A gastroplastia endoscópica associou-se a internação mais curta[928] e a menor frequência de doença do refluxo gastroesofágico de início recente[927,929]. Os achados de segurança não são uniformes: em metanálise com mais de 1,1 milhão de pacientes, os eventos adversos maiores foram semelhantes, a fístula foi menos frequente e a sepse e a reinternação foram mais frequentes após a gastroplastia endoscópica[929]. As comparações são predominantemente observacionais e sujeitas a diferenças basais entre as populações. A gastroplastia endoscópica é alternativa para pessoas que não desejam ou não podem ser operadas, e não equivalente à cirurgia em magnitude de perda de peso.

Segurança. No MERIT, eventos adversos graves relacionados ao procedimento ocorreram em 2%, sem óbitos, internação em terapia intensiva ou cirurgia[915]. Na metanálise, os eventos adversos graves ocorreram em 2,2%, incluindo dor ou náusea com internação, hemorragia digestiva alta e fístula ou coleção perigástrica[925].

Indicações. A gastroplastia endoscópica pode ser considerada em adultos com obesidade que necessitem de redução de peso maior que a obtida com o estilo de vida e prefiram intervenção endoscópica, como alternativa ou complemento à farmacoterapia, e em pessoas com indicação cirúrgica que não desejam ou não podem ser operadas[915,918]. A evidência é menor com IMC acima de 40 kg/m², faixa em que a cirurgia metabólica e bariátrica apresenta resultados superiores e mais duradouros (capítulo 13).

12.5 Outras técnicas

Redução endoscópica da anastomose após bypass gástrico. Em pessoas com recuperação de peso após o bypass gástrico em Y de Roux e anastomose gastrojejunal dilatada, a sutura endoscópica para redução do diâmetro da anastomose produziu perda de peso de 3,5% contra 0,4% com procedimento simulado em ensaio randomizado duplo-cego, com estabilização ou perda de peso em 96% contra 78%[930]. Em metanálise de 2026 com 25 estudos, três deles randomizados, e 2.667 pacientes, a perda de peso total foi de 8,0% em 12 meses, 7,7% em 24 meses e cerca de 4% em 36 meses, com eventos adversos graves em 0,3% e sem mortalidade relacionada ao procedimento[931]. O ganho é moderado e diminui após dois anos, e o procedimento pode ser considerado como parte do tratamento da recorrência de peso após a cirurgia, frequentemente associado à farmacoterapia (capítulo 13).

Terapia de aspiração. O dispositivo de gastrostomia para aspiração parcial do conteúdo gástrico após as refeições produziu perda de peso total de 12,1% contra 3,5% em ensaio randomizado[932], mas não tem disponibilidade comercial atual no Brasil e não é recomendado nesta diretriz.

Técnicas em investigação. Dispositivos de exclusão duodenal, recapeamento da mucosa duodenal e outras técnicas endoscópicas metabólicas não são recomendadas fora de estudos clínicos, por ausência de aprovação regulatória ou de evidência suficiente.

12.6 Procedimentos endoscópicos e farmacoterapia

A associação entre procedimentos endoscópicos e farmacoterapia é biologicamente plausível e utilizada na prática, mas sua superioridade sobre o procedimento isolado não está estabelecida. Em metanálise de 2026, com dez estudos e 578 participantes, a associação de medicamentos antiobesidade à gastroplastia endoscópica produziu vantagem média de 1,9 ponto percentual de perda de peso total em cerca de sete meses, sem significância estatística e com heterogeneidade elevada; sete dos dez estudos eram resumos de congresso[933]. Em coorte brasileira pareada, a adição de liraglutida cinco meses após a gastroplastia endoscópica aumentou a perda de peso total em 12 meses de 20,5% para 24,7%[934]. Em estudo comparativo, o uso de liraglutida durante a permanência do balão associou-se a maior perda de peso que o balão isolado[935]. Esses estudos são observacionais, pequenos e com agonistas de GLP--1 menos potentes que os atuais, e não há ensaio randomizado da associação com semaglutida ou tirzepatida.

Por isso, a farmacoterapia pode ser considerada de forma individualizada diante de resposta insuficiente, de recorrência de peso ou de necessidade de maior redução da adiposidade, e sobretudo após a retirada do balão, para reduzir a recuperação de peso, mas não deve ser apresentada como combinação rotineiramente superior. Como os agonistas do receptor de GLP-1 também retardam o esvaziamento gástrico, sua introdução durante a permanência do balão ou nas primeiras semanas após a gastroplastia deve considerar a tolerância gastrointestinal e a hidratação (10.29). O manejo dessas terapias antes de procedimentos com sedação segue a orientação multissocietária (10.29)[744].

Comparação com a farmacoterapia moderna. Nos respectivos programas de ensaios, as terapias baseadas em incretinas de alta eficácia (capítulo 10) e a gastroplastia endoscópica produziram perdas de peso de magnitude parcialmente sobreposta, enquanto os balões em geral produziram perdas menores. Essas comparações são indiretas, porque as populações, a duração, os estimandos e as intervenções associadas diferem substancialmente, e não há ensaios randomizados que comparem diretamente essas modalidades. A escolha deve considerar a preferência da pessoa, as contraindicações ou a intolerância a cada modalidade, a necessidade e o custo do tratamento farmacológico contínuo, a disponibilidade de equipe qualificada e o fato de que a farmacoterapia exige uso contínuo para manter o efeito.

12.7 Acompanhamento

O acompanhamento deve incluir orientação alimentar para a fase de adaptação, com progressão de consistência após o procedimento, prevenção e manejo de náusea, vômitos e desidratação, avaliação nutricional, acompanhamento da perda de peso e das complicações, e plano de manutenção. Após a retirada do balão, o acompanhamento deve continuar, com reavaliação da indicação de farmacoterapia. A diretriz da associação americana de gastroenterologia sobre balões intragástricos recomenda o uso concomitante de inibidor de bomba de prótons, regime antiemético programado nas duas primeiras semanas após a colocação, polivitamínico, em uma a duas unidades ao dia, e intervenção concomitante no estilo de vida de intensidade moderada a alta, e não recomenda o rastreamento laboratorial perioperatório rotineiro de deficiências nutricionais[936]. Recuperação de peso após qualquer procedimento endoscópico não deve ser interpretada como fracasso da pessoa, mas como expressão da natureza crônica da doença, que exige intensificação do tratamento.

12.8 Limitações da evidência

- Os ensaios randomizados têm seguimento de um a dois anos; os dados de cinco anos provêm de coortes com perdas de seguimento.
- Não há ensaios randomizados que comparem os procedimentos endoscópicos com a farmacoterapia moderna ou que avaliem a associação com semaglutida ou tirzepatida; a metanálise disponível da associação inclui predominantemente resumos de congresso.
- As comparações entre gastroplastia endoscópica e gastrectomia vertical são predominantemente observacionais.
- Não há ensaios com desfechos clínicos maiores, como eventos cardiovasculares ou mortalidade.
- A eficácia e a segurança dependem da experiência da equipe, e os dados brasileiros publicados são predominantemente observacionais.

12.9 Síntese clínica

O balão intragástrico e a gastroplastia endoscópica são opções eficazes e seguras para adultos com obesidade, com perdas de cerca de 10% a 15% e de 13% a 17% do peso, respectivamente, quando associados ao tratamento contínuo. O balão é intervenção temporária, com recuperação de peso frequente após a retirada, e deve ser inserido em plano de manutenção. A gastroplastia endoscópica produz perda mais duradoura, com menor invasividade e menor frequência de alguns eventos, particularmente refluxo, que a gastrectomia vertical, mas com perda menor que a cirurgia e com comparações de segurança predominantemente observacionais. Ambos podem ser associados à farmacoterapia. Os procedimentos não devem ser exigidos antes da cirurgia nem retardar a cirurgia indicada, e a escolha entre as modalidades deve ser compartilhada com a pessoa, considerando a magnitude de perda necessária, as complicações, a preferência, o acesso e a sustentabilidade do tratamento.

12.10 Recomendações do capítulo 12

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R117**
>
> A gastroplastia endoscópica, associada ao tratamento longitudinal da obesidade, pode ser considerada em adultos com obesidade que necessitem de redução clinicamente relevante da adiposidade e prefiram intervenção endoscópica, como alternativa ou complemento à farmacoterapia, e em pessoas com indicação cirúrgica que não desejam ou não podem ser operadas. A evidência randomizada mais robusta provém de pessoas com IMC de 30 a 40 kg/m².

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado multicêntrico; metanálise de estudos observacionais; coorte de cinco anos; metanálise em rede de ensaios randomizados; diretriz com método GRADE[915,918,921,924–928].
- *Convergência:* concordante entre o ensaio randomizado, as metanálises e as coortes quanto à eficácia e à segurança.
- *Magnitude:* perda de peso total de 13,6% contra 0,8% em um ano no ensaio randomizado; 17,9% em um ano e 15,7% em três anos em metanálise; perda menor que a da gastrectomia vertical.
- *Segurança e experiência acumulada:* eventos adversos graves em cerca de 2%; experiência crescente.
- *Acesso e custo:* restrito a centros com equipe treinada; custo elevado e cobertura limitada.

- *Condição regulatória:* conforme a regulamentação vigente em cada país e o registro dos dispositivos na autoridade sanitária.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada a alta.
- *O que ainda não se sabe:* a durabilidade além de cinco anos, o efeito sobre desfechos clínicos maiores e a comparação direta com a farmacoterapia moderna.

RECOMENDAÇÃO R118

O balão intragástrico pode ser considerado em adultos com obesidade, associado ao tratamento contínuo, como intervenção temporária, em pessoas com restrição à cirurgia e como preparo pré-operatório na obesidade grave, desde que a pessoa seja informada da recuperação de peso frequente após a retirada e haja plano de manutenção.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados; metanálise; metanálise em rede; coorte de cinco anos; diretriz com método GRADE; comunicado regulatório[914,916–923].
- *Convergência:* concordante entre ensaios e metanálises quanto à eficácia durante a permanência; concordante entre ensaios e coortes quanto à recuperação de peso após a retirada.
- *Magnitude:* perda de peso total de 10% a 15% durante a permanência; em coorte de longo prazo, cerca de 23% mantinham perda superior a 20% do excesso de peso em cinco anos.
- *Segurança e experiência acumulada:* sintomas gastrointestinais quase universais no início; retirada precoce em 17% a 19% nos ensaios; hiperinsuflação, pancreatite, migração e perfuração raras.
- *Acesso e custo:* custo elevado e cobertura limitada.
- *Condição regulatória:* dispositivos registrados na autoridade sanitária; uso conforme a regulamentação vigente em cada país.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a melhor estratégia de manutenção após a retirada, o benefício de longo prazo de implantes sequenciais e se a perda de peso pré-operatória com o balão reduz as complicações cirúrgicas.

RECOMENDAÇÃO R119

Após a retirada do balão intragástrico e durante o acompanhamento após a gastroplastia endoscópica, é recomendado plano de manutenção, com reavaliação periódica e consideração da farmacoterapia diante de recuperação de peso ou de resposta insuficiente.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* coorte de cinco anos após o balão; ensaios randomizados com seguimento após a retirada; estudos observacionais e metanálise da associação com medicamentos antiobesidade[914,916,922,933–935].
- *Convergência:* concordante quanto à recuperação de peso após a retirada; evidência observacional e não uniforme quanto ao benefício da farmacoterapia associada.
- *Magnitude:* proporção que mantém perda relevante cai de 53% em um ano para 23% em cinco anos após o balão; ganho adicional médio de 1,9 ponto percentual, não significativo, com medicamentos antiobesidade associados à gastroplastia endoscópica em metanálise.
- *Segurança e experiência acumulada:* segurança da farmacoterapia conforme o capítulo 10.
- *Acesso e custo:* depende do acesso à farmacoterapia.
- *Condição regulatória:* não se aplica.

- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a necessidade de manutenção; moderada para a estratégia farmacológica.
- *O que ainda não se sabe:* a eficácia da associação com semaglutida ou tirzepatida em ensaios randomizados.

RECOMENDAÇÃO R120

A redução endoscópica da anastomose pode ser considerada em pessoas com recuperação de peso após o bypass gástrico em Y de Roux e anastomose gastrojejunal dilatada, como parte do tratamento da recorrência de peso.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado duplo-cego controlado com procedimento simulado; metanálise de 25 estudos, incluindo três ensaios randomizados, com 2.667 participantes[930,931].
- *Convergência:* concordante entre os ensaios randomizados e os estudos observacionais quanto à eficácia em um a dois anos.
- *Magnitude:* perda de peso total de cerca de 8% em 12 meses e 7,7% em 24 meses, com redução para cerca de 4% em 36 meses.
- *Segurança e experiência acumulada:* eventos adversos graves em 0,3%, sem mortalidade relacionada ao procedimento.
- *Acesso e custo:* restrito a centros especializados.
- *Condição regulatória:* procedimento endoscópico realizado com dispositivos de sutura registrados.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a durabilidade além de dois anos e a posição da técnica em relação à farmacoterapia contemporânea e à cirurgia revisional.

RECOMENDAÇÃO R121

Procedimentos endoscópicos bariátricos devem ser realizados por médico habilitado em endoscopia, em estrutura adequada, com dispositivos registrados na ANVISA, avaliação clínica e nutricional prévia, orientação sobre os sinais de alarme e acompanhamento durante todo o período de tratamento. Técnicas endoscópicas investigacionais, sem evidência clínica suficiente ou sem autorização regulatória aplicável, não devem ser utilizadas como tratamento rotineiro fora de protocolos de pesquisa.

- *Força da orientação:* Recomendado (realização por equipe habilitada, com dispositivos registrados e acompanhamento); Não recomendado (técnicas investigacionais fora de pesquisa).
- *Bases de sustentação:* comunicado regulatório sobre eventos adversos graves dos balões; ensaios randomizados com acompanhamento estruturado[914,915,917].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* eventos adversos raros, mas graves, exigem equipe disponível e orientação da pessoa.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* conforme a regulamentação vigente em cada país e o registro dos dispositivos na autoridade sanitária.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* não se aplica.

CAPÍTULO 13

CIRURGIA METABÓLICA E BARIÁTRICA

13.1 O lugar da cirurgia no tratamento da obesidade

A cirurgia metabólica e bariátrica permanece a modalidade com a mais longa experiência de perdas de peso de grande magnitude e de manutenção de longo prazo, e é a estratégia com evidência mais extensa de desfechos clínicos na obesidade grave. Em coortes controladas e metanálises, associou-se a redução da mortalidade total, da mortalidade cardiovascular e por câncer e a aumento da expectativa de vida[32,33]. Em ensaios randomizados em pessoas com diabetes tipo 2, foi superior ao tratamento clínico no controle glicêmico e na remissão do diabetes por até dez anos ou mais[265,937,938].

A cirurgia não encerra o tratamento da obesidade. A doença permanece crônica e recorrente, com recuperação de parte do peso em grande proporção das pessoas, e o procedimento cria necessidades permanentes de suplementação nutricional, de acompanhamento metabólico, ósseo e de saúde mental e, frequentemente, de outras modalidades de tratamento ao longo da vida[183,365,939].

Três princípios orientam o capítulo:

- **A cirurgia é opção terapêutica de primeira linha quando indicada, e não último recurso.** Sua indicação não deve depender de sucessivos insucessos prévios de outras modalidades (capítulos 2 e 5), e a necessidade de terapia nutricional, de exercício, de intervenção comportamental ou de farmacoterapia não deve retardá-la quando estiver indicada.
- **As modalidades são complementares.** A farmacoterapia pode ser utilizada antes da cirurgia, para reduzir o peso antes do procedimento, e depois dela, para tratar a resposta insuficiente, a recorrência de peso ou a persistência das complicações.
- **O cuidado é vitalício e multiprofissional.** O acompanhamento nutricional, metabólico, ósseo e de saúde mental deve continuar indefinidamente, independentemente do sucesso ponderal.

13.2 Indicações

Sínteses internacionais de evidência. A declaração conjunta das sociedades americana e internacional de cirurgia bariátrica, de 2022, substituiu os critérios de 1991 e indicou a cirurgia com IMC de 35 kg/m² ou mais, independentemente das complicações, e sua consideração com IMC de 30 a 34,9 kg/m² na presença de doença metabólica, com limiares menores para populações asiáticas[940].

Diretrizes nacionais e regionais. Os critérios de indicação apresentados a seguir são recomendações científicas das sociedades médicas; o acesso à cirurgia depende também da regulamentação e das regras de cobertura de seguradoras, de sistemas provinciais e de sistemas nacionais de saúde, que variam entre países. No Canadá, a diretriz nacional indica a cirurgia com IMC de 40 kg/m² ou mais, ou de 35 kg/m² ou mais com ao menos uma complicação maior, e admite considerá-la com IMC de 30 a 34,9 kg/m² refratário ao tratamento clínico, sobretudo com diabetes tipo 2[941]. As diretrizes europeias interdisciplinares indicam a cirurgia entre 18 e 60 anos, com IMC de 40 kg/m² ou mais, ou de 35 a 40 kg/m² com comorbidades, e reduzem o limiar em 2,5 kg/m² em pessoas de ascendência asiática[942]. O Quadro 13.1 reúne as principais diretrizes internacionais. Em cada país, prevalecem a regulamentação e as regras de acesso locais.

Quadro 13.1. Critérios de IMC para a cirurgia metabólica e bariátrica em adultos: principais diretrizes internacionais

Diretriz	IMC ≥ 40 kg/m²	IMC 35 a 39,9 kg/m²	IMC 30 a 34,9 kg/m²	Ascendência asiática
Estados Unidos e internacional: declaração ASMBS e IFSO, 2022[940]	Indicada	Indicada, independentemente de complicações	Considerar na presença de doença metabólica	Limiares menores
Canadá: diretriz nacional, 2020[941]	Indicada	Com ao menos uma complicação maior	Pode ser considerada se refratária ao tratamento clínico, sobretudo com diabetes tipo 2	Sem limiar específico
Europa: diretrizes interdisciplinares, 2013 e 2014[942]	Indicada (18 a 60 anos)	Com comorbidades	---	Limiar reduzido em 2,5 kg/m²

Os critérios são recomendações de diretrizes científicas; o acesso depende da regulamentação, das regras de cobertura e dos sistemas de saúde de cada país.

Natureza da evidência. Os ensaios randomizados que sustentam a cirurgia nas faixas de IMC mais baixas foram conduzidos predominantemente em pessoas com diabetes tipo 2 ou doença renal, e a evidência direta para a indicação sem complicação com IMC de 35 a 39,9 kg/m² provém sobretudo de estudos observacionais[265,938,943]. A declaração das sociedades americana e internacional de cirurgia bariátrica afirma que não há limite superior de idade para a cirurgia e que não há dados que sustentem a exigência de perda de peso pré-operatória imposta por operadoras de saúde[940]. O consenso internacional sobre cirurgia metabólica no diabetes tipo 2, endossado por 45 sociedades, recomenda a cirurgia no diabetes com IMC de 40 kg/m² ou mais e com IMC de 35 a 39,9 kg/m² e controle glicêmico inadequado, e indica sua consideração com IMC de 30 a 34,9 kg/m² e controle inadequado apesar de tratamento clínico otimizado, com limiares 2,5 kg/m² menores em asiáticos[944].

Evidência na obesidade classe 1. No ensaio brasileiro MOMS, com 100 pessoas com diabetes tipo 2, IMC de 30 a 35 kg/m² e doença renal crônica inicial, a remissão da albuminúria em 24 meses foi de 82% com o bypass gástrico e de 55% com o melhor tratamento clínico[943]. Nos ensaios STAMPEDE e ARMMS-T2D, que incluíram pessoas com IMC a partir de 27 kg/m², o benefício glicêmico da cirurgia em relação ao tratamento clínico persistiu por cinco e por 12 anos[265,938].

IMC muito elevado. Com IMC de 60 kg/m² ou mais, a estrutura hospitalar e o preparo da equipe devem ser avaliados. Nessas pessoas, a farmacoterapia ou outras estratégias de redução de peso pré-operatória, como o balão intragástrico, podem ser consideradas para reduzir o peso antes do procedimento e, em situações selecionadas, facilitar aspectos técnicos ou anestésicos; a evidência atual não demonstra de forma consistente redução das complicações pós-operatórias ou melhora dos resultados de longo prazo, e essas estratégias não devem retardar a cirurgia indicada (capítulo 12, 13.8).

Contraindicações relativas e condições a estabilizar. Uso ativo de álcool ou de outras substâncias, transtornos psiquiátricos graves descompensados, transtornos alimentares não tratados e incapacidade de compreender o procedimento e de aderir ao acompanhamento devem ser avaliados e, quando possível, tratados antes da cirurgia, em decisão multiprofissional (capítulo 9)[183]. Essas condições exigem preparo, e não exclusão automática.

13.3 Avaliação pré-operatória e equipe

A cirurgia deve ser conduzida por equipe multiprofissional, em instituição com estrutura adequada ao procedimento e à gravidade da pessoa, com acompanhamento multidisciplinar por toda a vida; a composição mínima da equipe e os requisitos da instituição seguem a regulamentação vigente em cada país[183]. A avaliação pré-operatória deve incluir as complicações da obesidade (capítulo 4), o estado nutricional e os micronutrientes, a saúde mental, o comportamento alimentar e o uso de álcool e de outras substâncias, o planejamento reprodutivo, os medicamentos em uso e a compreensão das

mudanças permanentes impostas pela cirurgia[183,365].

A avaliação nutricional pré-operatória deve incluir hemograma, estado do ferro, vitamina B12, folato, vitamina D e metabolismo do cálcio, com investigação de tiamina, vitaminas lipossolúveis, zinco, cobre e outros micronutrientes conforme os sintomas, os fatores de risco e a técnica planejada, particularmente quando houver componente disabsortivo[365]. As deficiências encontradas devem ser corrigidas antes do procedimento.

O uso de agonistas do receptor de GLP-1 e de tirzepatida no período perioperatório segue a orientação multissocietária: decisão compartilhada entre as equipes, com possibilidade de manutenção nas pessoas sem fatores de risco para retenção gástrica e medidas adicionais nas de maior risco (10.29)[744].

13.4 Técnicas

Técnicas. O bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical são as técnicas primárias; o duodenal switch, o bypass com anastomose única, a duodenoileostomia com anastomose única com gastrectomia vertical e a gastrectomia vertical com bipartição do trânsito intestinal são alternativas utilizadas sobretudo em situações selecionadas ou revisionais[183,940]. As técnicas admitidas seguem a regulamentação vigente em cada país.

Comparação entre bypass e gastrectomia vertical. No ensaio SLEEVEPASS, com 240 pessoas acompanhadas por dez anos, a perda do excesso de peso foi de 50,7% com o bypass e de 43,5% com a gastrectomia vertical; a remissão da hipertensão foi maior com o bypass (24% contra 8%), e a esofagite foi muito mais frequente após a gastrectomia vertical (31% contra 7%), com esôfago de Barrett em 4% nos dois grupos[945]. Em metanálise de estudos com dez anos de seguimento, o bypass produziu perda de peso total 2,4 pontos percentuais maior, sem diferença na remissão do diabetes ou da dislipidemia[946]. Em coorte prospectiva brasileira com avaliação objetiva em oito anos, a doença do refluxo gastroesofágico conclusiva esteve presente em 94,7% após a gastrectomia vertical e em 25,0% após o bypass[947]. No ensaio SM-BOSS, com 217 pessoas acompanhadas por dez anos, a perda de peso total foi semelhante (27,7% contra 25,5%), mas 29,9% das pessoas submetidas à gastrectomia vertical precisaram de conversão para outra técnica, sobretudo por refluxo ou perda insuficiente, contra 5,5% após o bypass[948]. No ensaio By-Band-Sleeve, com mais de 1.300 participantes no Reino Unido, o bypass produziu maior perda de peso em três anos que a gastrectomia vertical e a banda gástrica[949].

A escolha da técnica deve ser individualizada. Na presença de doença do refluxo gastroesofágico clinicamente relevante, especialmente com esofagite ou refluxo objetivamente documentado, o bypass deve ser preferido à gastrectomia vertical, salvo contraindicação ou fatores individuais que favoreçam outra técnica. O bypass tende a produzir perda de peso e efeito metabólico um pouco maiores; a gastrectomia vertical é tecnicamente mais simples, preserva o acesso endoscópico às vias biliares e ao duodeno e tem menor risco de deficiências de micronutrientes, de úlcera marginal e de alterações na absorção de medicamentos, mas exige vigilância do refluxo e do esôfago[183,945,948].

13.5 Resultados

Peso. No estudo SOS, a perda de peso máxima foi de 32% com o bypass, e de 25% em dez anos[950]. Em coorte prospectiva de pessoas submetidas ao bypass, a perda máxima mediana foi de 37,4%, atingida cerca de dois anos após a cirurgia; cinco anos após o nadir, a recuperação mediana foi de 26,8% da perda máxima, e 67,3% das pessoas haviam recuperado pelo menos 20% da perda máxima[939].

Diabetes tipo 2. No STAMPEDE, a hemoglobina glicada de 6,0% ou menos em cinco anos foi alcançada por 29% após o bypass, 23% após a gastrectomia vertical e 5% com o tratamento clínico intensivo[265]. No ensaio de Mingrone, com dez anos de seguimento, a remissão foi de 25% com o bypass, 50% com a derivação biliopancreática e 5,5% com o tratamento clínico; parte das pessoas em remissão recaiu, mas as complicações do diabetes foram muito menos frequentes com a cirurgia (razão de risco de 0,07)[937]. Na análise agrupada de quatro ensaios com seguimento de até 12 anos, a hemoglobina

glicada permaneceu 1,1 ponto percentual menor com a cirurgia, com remissão em 12,7% contra nenhum caso com o tratamento clínico, e anemia, fraturas e eventos gastrointestinais mais frequentes após a cirurgia[938]. A recaída do diabetes após remissão é frequente, e o acompanhamento metabólico deve continuar mesmo durante a remissão.

Mortalidade e eventos cardiovasculares. No estudo SOS, a mortalidade total foi menor no grupo operado (razão de risco ajustada de 0,71 em cerca de 11 anos)[950], assim como os eventos e as mortes cardiovasculares[269], e a expectativa de vida foi três anos maior que a do grupo controle, embora 5,5 anos menor que a da população geral[32]. Em metanálise de 174.772 participantes, a cirurgia associou-se a redução de 49% da mortalidade e a ganho mediano de 6,1 anos de expectativa de vida, maior nas pessoas com diabetes (9,3 anos) que nas sem diabetes (5,1 anos)[33]. Em pessoas com diabetes tipo 2, associou-se a menor incidência de eventos cardiovasculares maiores e de mortalidade em oito anos[951]. Em coorte de Utah, a mortalidade total foi menor após o bypass, mas as mortes por causas externas, como acidentes e suicídio, foram mais frequentes[952]. Esses resultados provêm de estudos observacionais; não há ensaios randomizados com desfecho de mortalidade.

Câncer. A cirurgia associou-se a menor incidência de câncer em mulheres no estudo SOS[280] e a menor risco de câncer associado à obesidade e de mortalidade por câncer em coorte pareada[281].

13.6 Complicações e riscos de longo prazo

Álcool e outras substâncias. O transtorno por uso de álcool tornou-se mais frequente a partir do segundo ano após o bypass[506]; em cinco anos, sintomas de transtorno por uso de álcool surgiram em 20,8% após o bypass e em 11,3% após a banda, e o uso de drogas ilícitas também aumentou[953]. O sinal é especialmente consistente após o bypass gástrico. O uso de álcool deve ser rastreado antes e periodicamente depois da cirurgia, e a pessoa deve ser orientada sobre esse risco aumentado, que persiste por anos.

Suicídio e autolesão. Estudos observacionais demonstram incidência aumentada de suicídio e de autolesão após a cirurgia metabólica e bariátrica em comparação com populações de referência[512]; em metanálise de 84 estudos longitudinais, a incidência de suicídio foi de 43 por 100 mil pessoas-ano, com certeza da evidência baixa ou muito baixa[954], embora a contribuição causal da cirurgia não possa ser separada completamente do risco psiquiátrico basal, de fatores sociais e de outras características da população tratada. Esse sinal justifica rastreamento estruturado e acompanhamento longitudinal da saúde mental, particularmente em pessoas com história de depressão, autolesão ou transtorno por uso de substâncias (capítulo 9, R68).

Saúde óssea. Após a cirurgia, o risco de fratura aumentou cerca de 40% em relação a controles com e sem obesidade, com maior aumento nas fraturas de pelve, quadril e fêmur e após as técnicas disabsortivas[871,955]. A prevenção inclui cálcio, vitamina D, ingestão proteica, treinamento resistido e de impacto e avaliação do risco de fratura (capítulo 11, R110)[871].

Deficiências nutricionais. As deficiências de ferro, vitamina B12, vitamina D, cálcio, folato, tiamina, zinco, cobre e vitaminas lipossolúveis são frequentes, sobretudo após o bypass e as técnicas disabsortivas, e podem surgir anos depois da cirurgia[183,365]. A deficiência de tiamina pode surgir precocemente diante de vômitos persistentes e causar encefalopatia de Wernicke, e a tiamina deve ser administrada imediatamente diante de suspeita clínica (capítulo 11)[365].

Manifestações oculares das deficiências nutricionais. Algumas deficiências se manifestam primeiro no olho, e o reconhecimento precoce evita lesão permanente.

- **Vitamina A:** a deficiência atinge até 70% das pessoas em até quatro anos após o bypass gástrico e a derivação biliopancreática. Os sinais precoces são a cegueira noturna e as manchas de Bitot, e os tardios, a xerose, a ceratomalácia e a perfuração da córnea. A síntese de evidência da sociedade americana recomenda 10.000 a 25.000 UI por dia por via oral, por uma a duas semanas, sem lesão da córnea, e 50.000 a 100.000 UI por via intramuscular por três dias, seguidas de 50.000 UI por dia por

duas semanas, quando houver lesão da córnea, com investigação de ferro e cobre, cuja deficiência prejudica a resposta[365,956]. A dosagem rotineira é indicada após a derivação biliopancreática[183].

- **Cobre:** a deficiência atinge até 90% após a derivação biliopancreática e 10% a 20% após o bypass gástrico[365], e pode causar neuropatia óptica, descrita em relatos de caso, com recuperação parcial após a reposição[957,958].
- **Tiamina:** a encefalopatia de Wernicke manifesta-se com nistagmo e oftalmoplegia, além de confusão e ataxia. Em revisão sistemática de 84 casos após cirurgia bariátrica, 94% ocorreram nos primeiros seis meses, 90% com vômitos frequentes, e a recuperação foi incompleta em 49%[959]. Vômitos persistentes exigem tiamina antes de qualquer solução com glicose.

Cegueira noturna, olho seco ou irritado após cirurgia disabsortiva exigem dosagem de vitamina A, zinco e cobre e reposição imediata; lesão da córnea é urgência oftalmológica; perda visual central bilateral exige dosagem de cobre, vitamina B12, folato e vitamina A.

Outras complicações. A síndrome de dumping, a hipoglicemia pós-prandial tardia após o bypass, a úlcera marginal, as hérnias internas, a colelitíase, o refluxo após a gastrectomia vertical e as alterações na absorção de medicamentos exigem reconhecimento pela equipe que acompanha a pessoa, inclusive fora do centro cirúrgico[183,945]. Dor abdominal intensa ou recorrente após o bypass deve levantar a suspeita de hérnia interna, que exige avaliação cirúrgica urgente.

Gestação. A gestação deve ser evitada nos primeiros 12 a 18 meses após a cirurgia, período de perda de peso rápida, e as mulheres em idade reprodutiva devem receber orientação contraceptiva, com aconselhamento sobre métodos não orais após o bypass e outras técnicas disabsortivas[183]. A gestação após a cirurgia é tratada no capítulo 15.

13.7 Suplementação e monitoramento nutricional

A suplementação de micronutrientes é permanente após a cirurgia. As doses diárias de rotina sugeridas pela síntese de evidência da sociedade americana de cirurgia bariátrica estão no Quadro 13.2[365]. As doses apresentadas constituem valores mínimos ou faixas usuais de prevenção e devem ser individualizadas conforme o procedimento, o sexo, a idade, a gestação, a ingestão alimentar, os exames laboratoriais e as deficiências prévias; as deficiências identificadas exigem tratamento em doses terapêuticas. Multivitamínicos formulados para pessoas submetidas à cirurgia bariátrica podem facilitar a adequação das doses e reduzir o número de comprimidos, mas a adesão e o monitoramento laboratorial continuam necessários.

Quadro 13.2. Suplementação diária de rotina após a cirurgia metabólica e bariátrica

Micronutriente	Gastrectomia vertical e bypass gástrico	Técnicas com maior componente disabsortivo (duodenal switch)
Tiamina	Pelo menos 12 mg; preferencialmente 50 mg uma a duas vezes ao dia	Idem
Vitamina B12	350 a 500 µg por via oral ou sublingual diariamente, ou 1.000 µg por mês por via intramuscular ou subcutânea	Idem
Folato	400 a 800 µg; 800 a 1.000 µg em mulheres em idade fértil	Idem
Ferro elementar	45 a 60 mg em mulheres que menstruam e após bypass ou gastrectomia vertical; pelo menos 18 mg nas demais pessoas	45 a 60 mg
Cálcio	1.200 a 1.500 mg	1.800 a 2.400 mg
Vitamina D3	3.000 UI, até 25(OH)D acima de 30 ng/mL	Idem
Vitamina A	5.000 a 10.000 UI	10.000 UI
Vitamina E	15 mg	15 mg
Vitamina K	90 a 120 µg	300 µg
Zinco	8 a 11 mg (gastrectomia vertical); 8 a 22 mg (bypass)	16 a 22 mg
Cobre	1 mg (gastrectomia vertical); 2 mg (bypass)	2 mg

Fonte: síntese de evidência da sociedade americana de cirurgia metabólica e bariátrica[365]*. Manter a proporção de 1 mg de cobre para cada 8 a 15 mg de zinco suplementar. A atualização prática de 2025 da associação americana de medicina da obesidade mantém a suplementação específica por técnica, mas sugere doses de zinco mais altas, de 16 a 22 mg, após a gastrectomia vertical e o bypass*[960]*.*

O monitoramento laboratorial deve ser periódico e permanente, com maior frequência no primeiro ano e depois pelo menos anual, incluindo hemograma, ferro e ferritina, vitamina B12, folato, vitamina D, cálcio e paratormônio, e os demais micronutrientes conforme a técnica e os sintomas[183,365]. A ingestão proteica, a massa muscular e a força devem ser acompanhadas (capítulos 6, 7 e 10.30), e a densitometria óssea deve ser considerada nas pessoas de maior risco (capítulo 11).

13.8 Farmacoterapia antes e depois da cirurgia

Antes da cirurgia. A farmacoterapia pode ser utilizada antes da cirurgia para reduzir o peso, sobretudo com IMC muito elevado, ou como tratamento enquanto a cirurgia é aguardada, mas não há demonstração consistente de que reduza as complicações pós-operatórias ou melhore os resultados de longo prazo: em metanálise de dez estudos com 5.461 pessoas, o uso pré-operatório de agonistas do receptor de GLP-1 produziu perda pré-operatória adicional pequena, de cerca de 1 kg, sem redução das complicações[961]. Essa estratégia não deve retardar a cirurgia indicada, e o manejo perioperatório segue a orientação multissocietária (10.29)[744].

Resposta insuficiente e recorrência de peso. A recuperação de parte do peso é comum após a cirurgia e associa-se à piora das complicações; a medida que melhor se relacionou com os desfechos clínicos foi a porcentagem da perda máxima de peso que foi recuperada[939]. A força-tarefa da sociedade americana de cirurgia bariátrica propôs os termos "recorrência de peso", em substituição a "reganho", e "resposta insuficiente", para a perda de peso abaixo do esperado, como entidades distintas, sem adotar limiar único[962]. Esta diretriz adota essa terminologia, que evita a culpabilização da pessoa.

A farmacoterapia é tratamento eficaz da resposta insuficiente e da recorrência de peso. No ensaio randomizado BARI-OPTIMISE, a liraglutida 3,0 mg reduziu o peso em 8,8% contra 0,5% com placebo em 24 semanas em pessoas com perda de peso insuficiente após a cirurgia[713]. No ensaio randomizado duplo-cego BARI-STEP, publicado em 2026, em 70 pessoas com perda de peso inferior a 20% pelo menos um ano após o bypass gástrico ou a gastrectomia vertical, a semaglutida 2,4 mg reduziu o peso em 18,0% em 68 semanas, enquanto o grupo placebo permaneceu estável (+0,4%), com diferença ajustada de cerca de 19 pontos percentuais e sem novo sinal de segurança[963]. Em coortes, a semaglutida produziu perda maior que a liraglutida na recorrência de peso[964], e a tirzepatida produziu perda média de 18,1% em 24 semanas[965]; ainda não há ensaio randomizado publicado com a tirzepatida após a cirurgia. A farmacoterapia deve ser considerada precocemente diante de resposta insuficiente ou de recorrência de peso, sem aguardar a perda de todo o benefício obtido. Fora dessas situações, a declaração de consenso da federação internacional de cirurgia da obesidade de 2024 recomenda, em geral, não iniciar medicamentos antes de alcançado o platô ponderal após a cirurgia, e recomenda considerar a farmacoterapia antes de cirurgia revisional[966].

Diabetes persistente ou recorrente. No ensaio GRAVITAS, a liraglutida 1,8 mg reduziu a hemoglobina glicada em 1,2 ponto percentual em relação ao placebo em pessoas com diabetes persistente ou recorrente após a cirurgia[967].

Causas anatômicas. A investigação de causas anatômicas, como dilatação da anastomose, fístula gastrogástrica ou dilatação do estômago remanescente, e o tratamento endoscópico ou revisional fazem parte da avaliação da recorrência de peso (capítulo 12)[930].

Comparação com a farmacoterapia moderna. As terapias baseadas em incretinas aproximaram parte dos resultados ponderais da farmacoterapia aos da cirurgia, mas não há ensaios randomizados que comparem diretamente as duas modalidades. Em coorte retrospectiva de pessoas com diabetes tipo 2 e IMC de 35 kg/m² ou mais, a proporção que alcançou perda de pelo menos 20% do peso associada a controle glicêmico próximo da normalidade em um ano foi maior com a gastrectomia vertical que com

a tirzepatida e com a semaglutida, com grandes diferenças entre os grupos no início do estudo[968]. A cirurgia tem evidência observacional de redução de mortalidade de longo prazo, e a semaglutida tem evidência de ensaio randomizado de redução de eventos cardiovasculares[26,33]. Comparações indiretas ou observacionais entre a cirurgia e a farmacoterapia contemporânea não devem ser interpretadas como demonstração de superioridade causal de uma estratégia sobre a outra; as modalidades diferem em invasividade, reversibilidade, duração da exposição, efeitos adversos, custos, preferência da pessoa e extensão da evidência de longo prazo. A escolha deve ser compartilhada com a pessoa, considerando a magnitude de perda necessária, as complicações, o risco cirúrgico, a preferência, o acesso e a necessidade de uso contínuo da farmacoterapia.

13.9 Acompanhamento de longo prazo

O acompanhamento após a cirurgia deve ser permanente e incluir o peso e a composição corporal, as complicações da obesidade e sua eventual recorrência, os micronutrientes e a suplementação, a saúde óssea, a saúde mental, o uso de álcool, o comportamento alimentar, a atividade física e o planejamento reprodutivo. A perda de seguimento é frequente e associa-se a deficiências não diagnosticadas e a recorrência de peso não tratada. Médicos de todas as especialidades devem reconhecer as necessidades específicas das pessoas operadas, porque muitas deixam de ser acompanhadas pela equipe cirúrgica ao longo dos anos.

13.10 Limitações da evidência

- Os dados de mortalidade, de eventos cardiovasculares e de câncer provêm de estudos observacionais.
- Os ensaios randomizados de técnicas e de cirurgia contra tratamento clínico são, em geral, pequenos e unicêntricos, com perdas de seguimento em longo prazo.
- Não há ensaios randomizados que comparem a cirurgia com a farmacoterapia moderna, e o único ensaio randomizado com semaglutida após a cirurgia é pequeno; não há ensaio randomizado com tirzepatida após a cirurgia.
- As recomendações de suplementação baseiam-se predominantemente em estudos observacionais e em recomendações de diretrizes internacionais de cirurgia bariátrica, elas próprias apoiadas em evidência limitada.

13.11 Síntese clínica

A cirurgia metabólica e bariátrica produz a maior e mais duradoura perda de peso e associa-se a redução da mortalidade e das complicações da obesidade, com benefício especialmente expressivo no diabetes tipo 2. No Brasil, é indicada com IMC de 40 kg/m² ou mais, de 35 kg/m² ou mais com complicações e, em condições definidas, de 30 kg/m² ou mais. O bypass gástrico e a gastrectomia vertical são as técnicas primárias, e a escolha deve ser individualizada. A cirurgia cria necessidades permanentes: suplementação de micronutrientes, monitoramento laboratorial, cuidado com a saúde óssea, rastreamento do uso de álcool e acompanhamento da saúde mental. A recorrência de peso e a resposta insuficiente são frequentes, não representam fracasso da pessoa e devem ser tratadas precocemente, inclusive com farmacoterapia.

13.12 Recomendações do capítulo 13

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

RECOMENDAÇÃO R122

A cirurgia metabólica e bariátrica é recomendada para adultos com IMC de 35 kg/m² ou mais, independentemente da presença ou da gravidade das complicações da obesidade, e pode ser considerada com IMC de 30 a 34,9 kg/m² na presença de doença metabólica ou de outras condições clínicas em que o benefício esperado supere os riscos, respeitada a regulamentação vigente em cada país.

- *Força da orientação:* Recomendado (IMC de 35 kg/m² ou mais; no Brasil, com IMC de 35 a 39,9 kg/m², na presença de doença agravada pela obesidade); Pode ser considerado (IMC de 30 a 34,9 kg/m² em condições selecionadas).
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados em diabetes tipo 2 e doença renal; estudos controlados e metanálise de sobrevida; sínteses de evidência internacionais[32,33,265,937,938,940,943,944,950].
- *Convergência:* concordante entre ensaios randomizados, estudos controlados, coortes e metanálises.
- *Magnitude:* perda de peso de 25% a 30% em dez anos; remissão do diabetes em parte relevante das pessoas; redução de cerca de metade da mortalidade em metanálise de estudos observacionais.
- *Segurança e experiência acumulada:* mortalidade pós-operatória em 90 dias de cerca de 0,2% no estudo SOS; complicações de longo prazo nutricionais, ósseas e de saúde mental.
- *Acesso e custo:* disponível no Sistema Único de Saúde e na saúde suplementar, com acesso desigual.
- *Condição regulatória:* conforme a regulamentação vigente em cada país.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a comparação com a farmacoterapia moderna em desfechos clínicos.

RECOMENDAÇÃO R123

A indicação da cirurgia não deve depender de sucessivos insucessos prévios de outras modalidades, e a terapia nutricional, a atividade física, a intervenção comportamental e a farmacoterapia não devem ser utilizadas como requisito para retardar a cirurgia indicada.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados que demonstraram superioridade da cirurgia sobre o tratamento clínico intensivo; sínteses de evidência internacionais[265,937,940].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* evita o atraso de tratamento eficaz em pessoas com complicações progressivas.
- *Acesso e custo:* não se aplica.
- *Condição regulatória:* coerente com a norma vigente.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* não se aplica.

RECOMENDAÇÃO R124

O bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical são as técnicas primárias recomendadas, com escolha individualizada. Na presença de doença do refluxo gastroesofágico clinicamente relevante, especialmente com esofagite ou refluxo objetivamente documentado, o bypass deve ser preferido, salvo contraindicação ou fatores individuais que favoreçam outra técnica. A banda gástrica ajustável não é recomendada.

- *Força da orientação:* Recomendado (técnicas primárias e preferência do bypass no refluxo); Não recomendado (banda gástrica).
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com dez anos de seguimento; metanálise de dez anos; coorte prospectiva com avaliação objetiva do refluxo; ensaio randomizado multicêntrico de três técnicas[945–949].
- *Convergência:* concordante entre os ensaios quanto à eficácia semelhante ou ligeiramente maior do bypass e ao maior refluxo após a gastrectomia vertical.
- *Magnitude:* em ensaios de longo prazo, perda de peso semelhante ou discretamente maior com o bypass; a diferença mais consistente é a maior frequência de refluxo, esofagite (31% contra 7% em dez anos) e conversão (cerca de 30% contra 5,5%) após a gastrectomia vertical.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla para as duas técnicas.
- *Acesso e custo:* disponíveis no Sistema Único de Saúde e na saúde suplementar.
- *Condição regulatória:* conforme a regulamentação vigente em cada país.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* o significado clínico de longo prazo do refluxo e do esôfago de Barrett após a gastrectomia vertical.

RECOMENDAÇÃO R125

A avaliação pré-operatória deve ser multiprofissional e incluir as complicações da obesidade, o estado nutricional e os micronutrientes, a saúde mental, o comportamento alimentar, o uso de álcool e de outras substâncias e o planejamento reprodutivo; condições como uso ativo de substâncias, transtornos psiquiátricos descompensados e transtornos alimentares devem ser tratadas e estabilizadas, e não constituem exclusão automática.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretriz multissocietária de cuidado perioperatório; síntese de evidência de micronutrientes; coortes sobre álcool após a cirurgia[183,365,506,953].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* reduz complicações evitáveis.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* composição da equipe conforme a regulamentação vigente em cada país.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* os critérios psicossociais que melhor predizem os resultados.

RECOMENDAÇÃO R126

Após a cirurgia, é recomendada suplementação permanente de micronutrientes adequada à técnica, com monitoramento laboratorial periódico e permanente, tratamento das deficiências identificadas e prevenção da perda óssea com cálcio, vitamina D, ingestão proteica, treinamento resistido e avaliação do risco de fratura.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* sínteses de evidência de micronutrientes; diretriz multissocietária; estudo caso-controle aninhado de fraturas; declaração de posição sobre saúde óssea; análise agrupada de ensaios randomizados[183,365,871,938,955,960].
- *Convergência:* concordante quanto à frequência das deficiências e ao aumento do risco de fratura.

- *Magnitude:* risco de fratura cerca de 40% maior após a cirurgia; deficiências frequentes, especialmente após técnicas disabsortivas.
- *Segurança e experiência acumulada:* a suplementação preventiva é geralmente segura quando individualizada; doses excessivas ou proporções inadequadas entre micronutrientes, como ferro, vitamina A, vitamina D e zinco e cobre, podem produzir toxicidade ou deficiências secundárias.
- *Acesso e custo:* custo permanente para a pessoa.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a necessidade; moderada para as doses específicas.
- *O que ainda não se sabe:* as doses ótimas e a efetividade de estratégias de prevenção de fraturas.

RECOMENDAÇÃO R127

O uso de álcool e de outras substâncias e a saúde mental devem ser avaliados antes e periodicamente após a cirurgia, por toda a vida, com orientação sobre o risco aumentado de transtorno por uso de álcool, particularmente após o bypass gástrico, e atenção ao risco de autolesão.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* coortes prospectivas multicêntricas; metanálises de suicídio e autolesão; coorte de mortalidade de longo prazo[506,512,952–954].
- *Convergência:* concordante entre as coortes e a metanálise.
- *Magnitude:* sintomas de transtorno por uso de álcool em cerca de um quinto das pessoas em cinco anos após o bypass.
- *Segurança e experiência acumulada:* intervenção de baixo risco.
- *Acesso e custo:* depende do acesso à saúde mental.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* as intervenções preventivas mais eficazes.

RECOMENDAÇÃO R128

A recorrência de peso e a resposta insuficiente após a cirurgia devem ser identificadas precocemente, descritas como porcentagem da perda máxima recuperada e tratadas sem culpabilização da pessoa, com intensificação do acompanhamento, investigação de causas anatômicas quando indicada e farmacoterapia, que deve ser considerada sem aguardar a perda de todo o benefício obtido.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado (farmacoterapia); Recomendado (identificação precoce e acompanhamento).
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com liraglutida e semaglutida; coortes com semaglutida e tirzepatida; coorte prospectiva sobre as medidas de recorrência; revisão terminológica de força-tarefa; ensaio randomizado de procedimento endoscópico[713,930,939,962–965].
- *Convergência:* concordante entre o ensaio randomizado e as coortes quanto à eficácia da farmacoterapia.
- *Magnitude:* perda adicional de cerca de 8% com liraglutida em 24 semanas e de cerca de 18% com semaglutida 2,4 mg em 68 semanas em ensaios randomizados; perda clinicamente relevante com tirzepatida em coorte.

- *Segurança e experiência acumulada:* segurança da farmacoterapia conforme o capítulo 10, com atenção à tolerância gastrointestinal e à hidratação.
- *Acesso e custo:* depende do acesso à farmacoterapia.
- *Condição regulatória:* indicação compatível com as indicações aprovadas para obesidade.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para liraglutida e semaglutida na resposta insuficiente; moderada para tirzepatida e para o momento ideal de início.
- *O que ainda não se sabe:* o momento ótimo de início da farmacoterapia, seu uso preventivo antes de recorrência clinicamente significativa, o efeito da tirzepatida em ensaio randomizado e a estratégia de manutenção ao longo de décadas.

RECOMENDAÇÃO R129

No diabetes tipo 2 persistente ou recorrente após a cirurgia, o tratamento deve ser individualizado conforme a evidência contemporânea em diabetes e obesidade, e os agonistas do receptor de GLP-1 devem ser considerados, sem prejuízo de outras classes com indicação cardiorrenal específica.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado duplo-cego; ensaio randomizado com dez anos de seguimento; análise agrupada de ensaios[937,938,967].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* redução de 1,2 ponto percentual na hemoglobina glicada em relação ao placebo.
- *Segurança e experiência acumulada:* conforme o capítulo 10.
- *Acesso e custo:* depende do acesso.
- *Condição regulatória:* aprovada para diabetes tipo 2.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito das terapias mais recentes nesse contexto.

RECOMENDAÇÃO R130

Pessoas submetidas à cirurgia metabólica e bariátrica devem ter acompanhamento clínico permanente, que inclua peso, complicações, micronutrientes, saúde óssea, saúde mental, comportamento alimentar e planejamento reprodutivo, com orientação para evitar a gestação durante a fase de perda de peso rápida, em geral nos primeiros 12 a 18 meses após a cirurgia, com planejamento individualizado e contracepção eficaz nesse período. Dor abdominal aguda, intensa ou recorrente após o bypass gástrico deve motivar avaliação urgente de complicações cirúrgicas, particularmente hérnia interna e obstrução, mesmo anos após o procedimento.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretriz multissocietária de cuidado perioperatório; síntese de evidência de micronutrientes; coortes de longo prazo[183,365,938,939].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* previne deficiências e complicações não diagnosticadas.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* os modelos de acompanhamento que melhor reduzem a perda de seguimento.

CAPÍTULO 14

OBESIDADE NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

14.1 O lugar da obesidade pediátrica nesta diretriz

A obesidade na infância e na adolescência é doença crônica, frequentemente persistente na vida adulta, e associa-se precocemente a complicações cardiometabólicas, hepáticas, respiratórias, ortopédicas e psicossociais. No Brasil, no inquérito nacional com medidas aferidas ENANI-2019, entre crianças menores de cinco anos, 18,3% tinham risco de sobrepeso, 7,0% sobrepeso e 3,0% obesidade[969]. Entre crianças acompanhadas na atenção primária em 2018, o excesso de peso atingia 29,3% das de cinco a nove anos, e a obesidade, 13,2%[970]. Entre adolescentes escolares de 11 a 19 anos avaliados em 2015, o excesso de peso foi de 22,2%[971].

Os princípios desta diretriz aplicam-se também à criança e ao adolescente: a obesidade deve ser reconhecida e tratada como doença, sem culpabilização da criança ou da família; o tratamento deve ser contínuo e proporcional à gravidade; e nenhuma modalidade com evidência deve ser negada apenas por exigência de sucessivos insucessos prévios. A população pediátrica tem, porém, especificidades: o crescimento e a maturação, a centralidade da família, a necessidade de consentimento dos responsáveis e de assentimento da criança ou do adolescente, a menor quantidade de evidência de longo prazo e as restrições regulatórias de idade para medicamentos e cirurgia.

Este capítulo trata do diagnóstico, do tratamento comportamental centrado na família, da farmacoterapia, da cirurgia, das formas genéticas e da transição para o cuidado adulto.

14.2 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico baseia-se no IMC ajustado para a idade e o sexo. No Brasil, adotam-se as curvas da Organização Mundial da Saúde: o padrão de crescimento de 2006 para menores de cinco anos[972] e a referência de 2007 para crianças e adolescentes de cinco a 19 anos, na qual o sobrepeso corresponde a escore-z de IMC acima de +1 e a obesidade a escore-z acima de +2, valores que aos 19 anos correspondem aproximadamente aos pontos de corte de 25 e 30 kg/m² do adulto[973].

Na obesidade grave, o escore-z perde a capacidade de discriminar diferenças, e é preferível expressar o IMC como porcentagem do percentil 95 ou utilizar as curvas estendidas do CDC, que incluem percentis acima do 95[974]. A obesidade grave é definida como IMC de 120% ou mais do percentil 95 ou de 35 kg/m² ou mais; a classe 2 corresponde a 120% a menos de 140% do percentil 95, e a classe 3 a 140% ou mais[308,975]. Essa classificação é útil para graduar a intensidade do tratamento e para a indicação de farmacoterapia e de cirurgia.

Avaliação. A avaliação inclui a trajetória de crescimento e de peso, a idade de início, a história familiar, a alimentação, a atividade física, o sono, o tempo de tela, a saúde mental, o comportamento alimentar e o contexto familiar e social, além da pesquisa das complicações: hipertensão arterial, dislipidemia, pré-diabetes e diabetes tipo 2, doença hepática esteatótica, apneia obstrutiva do sono, síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP), complicações ortopédicas e sofrimento psicossocial[308,976]. A investigação genética deve ser considerada na obesidade grave de início precoce, antes dos cinco anos, especialmente com hiperfagia ou história familiar sugestiva, e nas formas sindrômicas[976]. A investigação endócrina rotineira não é indicada na ausência de baixa estatura, de redução da velocidade de crescimento ou de outros sinais sugestivos[976].

Fatores de risco precoces. A obesidade materna antes da gestação, o ganho de peso gestacional

excessivo, o diabetes gestacional, o peso elevado ao nascer, o ganho de peso rápido nos dois primeiros anos de vida e o rebote adiposo precoce, antes dos 43 meses, associam-se a maior risco de obesidade na infância[977]. Também devem ser investigados os transtornos do neurodesenvolvimento, como o autismo e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, a insegurança alimentar, as experiências adversas na infância e o uso de medicamentos que favorecem o ganho de peso, como corticosteroides, antipsicóticos atípicos e alguns antiepilépticos[977]. As causas endócrinas respondem por menos de 1% dos casos, e, em centro especializado, 13% das crianças e adolescentes encaminhados tinham causa genética identificável[977].

Exames complementares. A partir dos dez anos, a criança com obesidade deve realizar perfil lipídico, avaliação glicêmica, por glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose ou hemoglobina glicada, e dosagem de alanina aminotransferase (ALT)[308,977]. A pressão arterial deve ser aferida em todas as avaliações, e a hipertensão confirmada em três ocasiões ou por monitorização ambulatorial; a polissonografia é indicada diante de ronco, apneias presenciadas, enurese noturna, cefaleia matinal ou sonolência[977]. A circunferência da cintura não é recomendada para uso clínico rotineiro na infância, pela ausência de referências consistentes para todas as idades[977]. Em contrapartida, a diretriz britânica de 2025 admite o uso da RCEst, com as mesmas faixas dos adultos, a partir dos cinco anos, em ambos os sexos e em todas as etnias[129]. A dosagem de insulina não é recomendada[976].

Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD). É a causa mais frequente de doença hepática crônica na infância e na adolescência; em estudo de autópsia de crianças e adolescentes, esteve presente em 38% daqueles com obesidade[978]. O diagnóstico exige esteatose hepática, por imagem ou histologia, associada a pelo menos um critério cardiometabólico adaptado à idade[978,979]. Recomenda-se o rastreamento com dosagem anual de ALT a partir dos dez anos nas crianças com obesidade e naquelas com sobrepeso e pelo menos um fator de risco cardiometabólico ou história familiar de MASLD; a ultrassonografia não é recomendada como exame de rastreamento[978,979]. Os limiares de ALT específicos para o sexo, acima de 22 U/L nas meninas e de 26 U/L nos meninos, têm especificidade de 92% a 96%, mas sensibilidade de apenas 32% a 48%[978]. Valores inferiores a duas vezes o limite superior devem ser repetidos em até três meses; valores acima de duas vezes esse limite, ou elevação persistente por mais de três meses, indicam avaliação por hepatologista, com exclusão de outras causas, como doença de Wilson, doença celíaca e hipotireoidismo[978]. Não há medicamento aprovado para a MASLD pediátrica, e o tratamento baseia-se na redução ponderal, na redução de açúcares adicionados e de bebidas açucaradas e na atividade física regular[978].

Linguagem. A comunicação com a criança, o adolescente e a família deve utilizar linguagem centrada na pessoa e sem estigma, focada em saúde e não em aparência, como discutido nos capítulos 2 e 8.

14.3 Tratamento comportamental centrado na família

A intervenção multicomponente sobre alimentação, atividade física e comportamento, com participação da família, é a base do tratamento em todas as idades. Em revisão Cochrane de 70 ensaios randomizados em crianças de seis a 11 anos, reduziu o IMC em 0,53 kg/m² e o escore-z do IMC em 0,06[980]. Em revisão de 44 ensaios em adolescentes de 12 a 17 anos, reduziu o IMC em 1,18 kg/m² e o peso em 3,67 kg, com efeito mantido até 24 meses[981]. Em revisão sistemática que embasou a recomendação da força-tarefa americana de serviços preventivos, a intervenção comportamental reduziu o IMC em 0,7 kg/m² em seis a 12 meses, com efeito maior quanto maior o número de horas de contato e quando havia sessões de atividade física[982], e a força-tarefa recomendou que crianças e adolescentes de seis anos ou mais com IMC elevado sejam encaminhados a intervenções comportamentais abrangentes e intensivas[983].

Os efeitos médios são modestos, e a intensidade importa: a força-tarefa americana e a diretriz da academia americana de pediatria consideram efetivas as intervenções com pelo menos 26 horas de contato ao longo de três a 12 meses[308,983]. Programas de baixa intensidade, limitados a orientação breve em consulta, têm pouco efeito: em metanálise de 12 estudos com 2.903 crianças e adolescentes, a orientação breve na atenção primária reduziu o escore-z do IMC em apenas 0,04, abaixo da redução de 0,2 considerada clinicamente relevante[977]. Os programas intensivos melhoraram também a pressão

arterial sistólica, em 3,6 mmHg, a glicemia de jejum, em 1,9 mg/dL, e a qualidade de vida[977]. A intervenção deve envolver os responsáveis e, sempre que possível, toda a família, e abordar a alimentação, a atividade física, o sono, o tempo de tela e a saúde mental, adaptada à idade, à cultura e às condições socioeconômicas da família (capítulos 6 a 9). A disponibilidade limitada de programas intensivos no Brasil não deve ser motivo para negar outras modalidades de tratamento a quem delas necessita.

A diretriz da Endocrine Society de 2017 recomenda pelo menos 20 minutos diários de atividade física moderada a vigorosa, com meta de 60 minutos, e limitar o tempo de tela não escolar a uma a duas horas por dia[976].

O tratamento precoce tem valor prognóstico. Em coorte sueca de 6.713 crianças e adolescentes que receberam tratamento comportamental por pelo menos um ano, a resposta satisfatória, com redução do escore-z do IMC de 0,25 ou mais, associou-se, no início da vida adulta, a menor incidência de diabetes tipo 2 e de dislipidemia e a menor mortalidade do que a resposta insatisfatória[977]. Em coorte dinamarquesa, meninos cujo sobrepeso remitiu antes dos 13 anos tiveram risco de diabetes tipo 2 na vida adulta semelhante ao dos que nunca tiveram sobrepeso[977].

14.4 Farmacoterapia

Adolescentes. Em adolescentes de 12 a 17 anos, ensaios randomizados demonstraram a eficácia de medicamentos para obesidade associados à intervenção comportamental:

- **Semaglutida 2,4 mg:** no STEP TEENS, com 201 adolescentes, o IMC variou -16,1% contra +0,6% com placebo em 68 semanas; 73% contra 18% alcançaram redução de pelo menos 5%. Eventos gastrointestinais ocorreram em 62% contra 42%, e colelitíase em 4% contra nenhum caso[984].
- **Liraglutida 3,0 mg:** no SCALE Teens, com 251 adolescentes, a diferença no IMC foi de -4,64 pontos percentuais e a redução de pelo menos 5% ocorreu em 43,3% contra 18,7%, com eventos gastrointestinais em 64,8% contra 36,5%[985].
- **Fentermina-topiramato:** em adolescentes de 12 a 16 anos, a diferença no IMC em relação ao placebo foi de -10,4 pontos percentuais com a dose máxima e de -8,1 com a intermediária em 56 semanas[986]. A associação não tem registro no Brasil.
- **Orlistate:** em adolescentes de 12 a 16 anos, o IMC variou -0,55 kg/m² contra +0,31 kg/m² com placebo em um ano, com efeito pequeno e baixa tolerabilidade gastrointestinal[987].

Na revisão sistemática da força-tarefa americana, os medicamentos tiveram efeito maior que as intervenções comportamentais isoladas, mas nenhum estudo teve seguimento superior a 17 meses, e a suspensão associou-se a recuperação do peso[982]. A farmacoterapia na adolescência deve, portanto, ser planejada como tratamento de longo prazo, com reavaliação periódica.

Divergência entre diretrizes. A diretriz da Endocrine Society de 2017 restringia a farmacoterapia a crianças e adolescentes que não responderam a programa formal de intervenção intensiva no estilo de vida[976]. A diretriz da academia americana de pediatria de 2023, posterior aos ensaios com agonistas do receptor de GLP-1 em adolescentes, recomenda oferecer farmacoterapia a adolescentes de 12 anos ou mais com obesidade, como adjuvante do tratamento comportamental[308]. Esta diretriz adota a posição mais recente (R134).

Diretrizes da Organização Mundial da Saúde. Em outubro de 2026, a Organização Mundial da Saúde publicou suas primeiras diretrizes para o manejo integrado da obesidade em crianças e em adolescentes. Para menores de dez anos, não recomenda o tratamento farmacológico, inclusive com medicamentos aprovados, nem a cirurgia bariátrica ou dispositivos[988]. Para adolescentes de dez a 19 anos, admite medicamentos aprovados quando um programa multimodal supervisionado de mudança do estilo de vida não alcançou o resultado desejado, e a cirurgia bariátrica em condições estritas na obesidade grave[989]. Esta diretriz alinha-se à Organização Mundial da Saúde para os menores de dez anos com obesidade comum (R135). Para os adolescentes de 12 anos ou mais, mantém a posição da

academia americana de pediatria: a farmacoterapia é associada à intervenção comportamental, que permanece indispensável, mas sua consideração não depende de sucessivos insucessos prévios, porque a obesidade grave na adolescência tende a persistir e os ensaios randomizados demonstraram eficácia com a farmacoterapia associada ao tratamento comportamental[308,982]. Trata-se de divergência explícita e fundamentada, e não de omissão.

Crianças de seis a 11 anos. No SCALE Kids, com 82 crianças de seis a menos de 12 anos, a liraglutida reduziu o IMC em 5,8% contra aumento de 1,6% com placebo em 56 semanas, com eventos gastrointestinais em 80% contra 54%[990]. Há, portanto, evidência de ensaio randomizado nessa faixa etária, mas a experiência é limitada. Abaixo dos dez anos, na obesidade comum, esta diretriz não recomenda a farmacoterapia, em alinhamento à Organização Mundial da Saúde[988]; as formas monogênicas e sindrômicas seguem as indicações aprovadas da setmelanotida. Aos dez e 11 anos, o uso é excepcional, depende da aprovação regulatória vigente e da avaliação por equipe especializada, após programa multimodal supervisionado sem resposta suficiente[989].

Condição regulatória no Brasil. A indicação deve respeitar as faixas etárias aprovadas em bula no país, que devem ser conferidas na data da prescrição. Na data desta versão, a semaglutida 2,4 mg está aprovada pela ANVISA para adolescentes a partir de 12 anos com obesidade e peso acima de 60 kg[991], e a liraglutida 3,0 mg para adolescentes a partir de 12 anos com obesidade e peso acima de 60 kg[992]. A tirzepatida e o orlistate têm, no Brasil, indicação apenas para adultos, e não há aprovação de medicamentos para obesidade em crianças menores de 12 anos. O uso fora dessas faixas segue os princípios do uso fora da bula (10.21), com cautela adicional em menores de idade.

Tirzepatida. Não há, na data desta versão, ensaio randomizado publicado nem aprovação regulatória para o tratamento da obesidade em crianças e adolescentes, e a tirzepatida não é recomendada nessa indicação.

Formas genéticas. A setmelanotida é indicada nas formas monogênicas e sindrômicas da via da leptina e da melanocortina para as quais é aprovada, após confirmação genética, como descrito no capítulo 10 (R101)[575]. Nos Estados Unidos, é aprovada a partir dos dois anos na síndrome de Bardet-Biedl e nas deficiências de LEPR, POMC e PCSK1, e a partir dos quatro anos na obesidade hipotalâmica adquirida[977].

Metformina. Não tem indicação aprovada para o tratamento da obesidade. No maior ensaio randomizado em crianças de seis a menos de 12 anos com obesidade grave e resistência à insulina, reduziu o IMC em 1,09 kg/m² em relação ao placebo, com diarreia e vômitos em cerca de 42% dos participantes[977]. O efeito é pequeno quando comparado ao da liraglutida na mesma faixa etária[977,990].

Segurança e acompanhamento. O acompanhamento deve incluir a estatura, a velocidade de crescimento e a maturação puberal, avaliados longitudinalmente, a ingestão alimentar e proteica, a hidratação, os eventos gastrointestinais e biliares, a saúde mental, o comportamento alimentar e, nas adolescentes, a contracepção quando houver possibilidade de gestação (10.29 e 10.32). Transtornos alimentares restritivos devem ser rastreados antes do início e durante o tratamento.

Quadro 14.1. Ensaios randomizados de farmacoterapia em crianças e adolescentes com obesidade

Fármaco	Idade	Duração	Efeito sobre o IMC em relação ao placebo	Observação
Semaglutida 2,4 mg	12 a 17 anos	68 semanas	-16,7 pontos percentuais[984]	Colelitíase em 4%
Liraglutida 3,0 mg	12 a 17 anos	56 semanas	-4,6 pontos percentuais[985]	Recuperação após a suspensão
Liraglutida 3,0 mg	6 a 11 anos	56 semanas	-7,4 pontos percentuais[990]	Experiência limitada nessa faixa
Fentermina-topiramato	12 a 16 anos	56 semanas	-10,4 pontos percentuais com a dose máxima[986]	Sem registro no Brasil
Orlistate	12 a 16 anos	1 ano	-0,86 kg/m²[987]	Efeito pequeno e baixa tolerabilidade

14.5 Cirurgia metabólica e bariátrica

Evidência. No estudo Teen-LABS, a perda de peso cinco anos após o bypass gástrico foi semelhante em adolescentes (26%) e em adultos (29%), e a remissão do diabetes tipo 2 (86% contra 53%) e da hipertensão (68% contra 41%) foi maior nos adolescentes; as reoperações abdominais e a ferritina baixa foram mais frequentes nos adolescentes[993]. No estudo sueco AMOS, o IMC diminuiu 13,1 kg/m² em cinco anos após o bypass, com cirurgia abdominal adicional em 25% e algum grau de deficiência nutricional em 72%[994]. No ensaio randomizado AMOS2, em adolescentes de 13 a 16 anos com obesidade grave, o IMC diminuiu 12,6 kg/m² com a cirurgia e 0,2 kg/m² com o tratamento intensivo não cirúrgico em dois anos[995].

Indicação. As sínteses de evidência internacionais indicam a avaliação cirúrgica em adolescentes com obesidade classe 3, ou classe 2 com complicações, e não consideram o estádio puberal ou a maturidade esquelética como critérios de exclusão[308,996]. A diretriz da Endocrine Society de 2017 exigia estádio puberal de Tanner 4 ou 5, estatura final ou próxima da final e IMC acima de 40 kg/m², ou acima de 35 kg/m² com comorbidades significativas e extremas[976]; as sínteses posteriores, apoiadas nos resultados dos estudos Teen-LABS e AMOS, deixaram de considerar o estádio puberal e a maturidade esquelética como critérios de exclusão.

Acompanhamento. A cirurgia na adolescência exige acompanhamento multiprofissional de longo prazo, com atenção às deficiências de ferro e de outros micronutrientes, à saúde óssea, à saúde mental, ao uso de álcool e ao planejamento reprodutivo, conforme o capítulo 13, e com transição organizada para o cuidado adulto[993,994].

14.6 Consentimento, assentimento e transição para o cuidado adulto

As decisões terapêuticas em crianças e adolescentes, em especial a farmacoterapia de longo prazo e a cirurgia, exigem a permissão dos responsáveis e o assentimento da criança ou do adolescente, em linguagem adequada à idade, com o consentimento pleno ao atingir a maioridade[997].

A transição do cuidado pediátrico para o adulto é momento de alto risco de abandono do tratamento. As revisões sistemáticas não identificaram programas de transição avaliados especificamente em jovens com obesidade[998,999]; em outras doenças crônicas, lembretes de consulta, continuidade do mesmo profissional e educação para a transição aumentaram a transferência e o preparo[999]. A transição deve ser planejada com antecedência, com preparo do adolescente para o autocuidado e transferência ativa das informações clínicas, sobretudo nos que utilizam farmacoterapia ou foram operados.

14.7 Limitações da evidência

- Os ensaios de farmacoterapia pediátrica têm duração de até 68 semanas, sem dados de longo prazo sobre crescimento, maturação, saúde mental e desfechos clínicos.
- Há poucos ensaios em crianças menores de 12 anos.
- A evidência de cirurgia em adolescentes provém principalmente de coortes, com um ensaio randomizado pequeno.
- Não há programas de transição avaliados especificamente em jovens com obesidade.
- Os dados brasileiros sobre o tratamento da obesidade pediátrica são escassos.

14.8 Síntese clínica

A obesidade na infância e na adolescência deve ser diagnosticada pelas curvas da Organização Mundial da Saúde e, na obesidade grave, pela porcentagem do percentil 95. O tratamento comportamental centrado na família é a base em todas as idades, com intensidade proporcional à gravidade. Em adolescentes, a farmacoterapia, incluindo as terapias de maior eficácia, tem eficácia demonstrada em

ensaios randomizados pediátricos e deve ser considerada como tratamento de longo prazo, sem exigir sucessivos insucessos prévios. Em menores de dez anos com obesidade comum, a farmacoterapia não é recomendada. A cirurgia é opção eficaz em adolescentes com obesidade grave, respeitada a regulamentação vigente em cada país e com acompanhamento de longo prazo. As decisões exigem o consentimento dos responsáveis e o assentimento da criança ou do adolescente, e a transição para o cuidado adulto deve ser planejada.

14.9 Recomendações do capítulo 14

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R131**
>
> O diagnóstico da obesidade em crianças e adolescentes deve utilizar o IMC ajustado para a idade e o sexo segundo as curvas da Organização Mundial da Saúde, com obesidade definida por escore-z acima de +2 entre cinco e 19 anos; na obesidade grave, o IMC deve ser expresso como porcentagem do percentil 95 ou avaliado pelas curvas estendidas, para graduar a gravidade.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* referências de crescimento da Organização Mundial da Saúde; curvas estendidas e definição de obesidade grave; sínteses de evidência pediátricas[308,972–976].
- *Convergência:* concordante quanto ao uso de referências ajustadas para idade e sexo e à definição de obesidade grave.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla.
- *Acesso e custo:* baixo custo; curvas disponíveis na Caderneta da Criança.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* os pontos de corte que melhor predizem as complicações em diferentes populações.

> **RECOMENDAÇÃO R132**
>
> A avaliação de crianças e adolescentes com obesidade deve incluir a pesquisa das complicações cardiometabólicas, hepáticas, respiratórias, ortopédicas e psicossociais, do comportamento alimentar e do sono, e a investigação genética deve ser considerada na obesidade grave de início antes dos cinco anos, sobretudo com hiperfagia ou história familiar sugestiva.

- *Força da orientação:* Recomendado (avaliação das complicações); Deve ser considerado (investigação genética nas situações indicadas).
- *Bases de sustentação:* sínteses de evidência pediátricas; ensaios das formas monogênicas[308,575,976].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla.
- *Acesso e custo:* acesso limitado à investigação genética.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.

- *O que ainda não se sabe:* a frequência das formas monogênicas na população brasileira.

RECOMENDAÇÃO R133

A intervenção comportamental multicomponente e centrada na família, abordando alimentação, atividade física, sono, tempo de tela e saúde mental, é recomendada para todas as crianças e adolescentes com obesidade, com intensidade proporcional à gravidade e sem constituir requisito para o acesso às demais modalidades.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* revisões sistemáticas Cochrane; revisão sistemática e recomendação da força-tarefa americana de serviços preventivos[980–983].
- *Convergência:* concordante entre as revisões quanto ao efeito e à relação com a intensidade.
- *Magnitude:* redução do IMC de 0,5 a 1,2 kg/m², maior com maior número de horas de contato.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla, sem danos relevantes.
- *Acesso e custo:* disponibilidade limitada de programas intensivos.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* os formatos mais efetivos e sustentáveis no contexto brasileiro.

RECOMENDAÇÃO R134

Em adolescentes de 12 anos ou mais com obesidade, a farmacoterapia associada à intervenção comportamental deve ser considerada como tratamento de longo prazo, respeitando as faixas etárias aprovadas em bula, sem exigir sucessivos insucessos prévios, com preferência pelas terapias de maior eficácia demonstrada em ensaios pediátricos e acompanhamento longitudinal da estatura, da velocidade de crescimento, da maturação puberal, da saúde mental e do comportamento alimentar, com rastreamento ativo de transtornos alimentares.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com semaglutida, liraglutida, fentermina-topiramato e orlistate; revisão sistemática da força-tarefa americana; sínteses de evidência pediátricas[308,982,984–987,1000].
- *Convergência:* concordante entre os ensaios quanto à eficácia; evidência limitada a 68 semanas.
- *Magnitude:* redução do IMC de 16,7 pontos percentuais com semaglutida e de 4,6 com liraglutida em relação ao placebo.
- *Segurança e experiência acumulada:* eventos gastrointestinais frequentes; colelitíase com semaglutida; recuperação do peso após a suspensão.
- *Acesso e custo:* custo elevado e cobertura limitada.
- *Condição regulatória:* no Brasil, semaglutida 2,4 mg e liraglutida 3,0 mg aprovadas a partir de 12 anos com obesidade e peso acima de 60 kg[991,992].
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada a alta.
- *O que ainda não se sabe:* os efeitos de longo prazo sobre o crescimento, a maturação, a saúde mental e os desfechos clínicos.

RECOMENDAÇÃO R135

Em crianças menores de dez anos com obesidade comum, a farmacoterapia não é recomendada,

em alinhamento à Organização Mundial da Saúde; nas formas monogênicas e sindrômicas, a setmelanotida segue as indicações aprovadas (R101). Em crianças de dez e 11 anos com obesidade grave e complicações, a farmacoterapia pode ser considerada em caráter excepcional, por equipe especializada, após programa multimodal supervisionado sem resposta suficiente, associada à intervenção comportamental, conforme a aprovação regulatória vigente e com cautela pela experiência limitada.

- *Força da orientação:* Não recomendado (menores de dez anos com obesidade comum); Pode ser considerado (dez e 11 anos, em caráter excepcional).
- *Bases de sustentação:* diretrizes da Organização Mundial da Saúde de 2026; ensaio randomizado com liraglutida de seis a 11 anos[988–990].
- *Convergência:* concordante com a Organização Mundial da Saúde; evidência de um único ensaio randomizado na faixa de seis a 11 anos.
- *Magnitude:* redução do IMC de 7,4 pontos percentuais em relação ao placebo.
- *Segurança e experiência acumulada:* eventos gastrointestinais em 80%; experiência limitada.
- *Acesso e custo:* custo elevado.
- *Condição regulatória:* sem aprovação no Brasil para essa faixa etária na data desta versão; uso fora da bula segundo os princípios da seção 10.21.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* baixa a moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a segurança de longo prazo e o efeito sobre o crescimento.

RECOMENDAÇÃO R136

Em adolescentes com obesidade classe 3, ou classe 2 com complicações, a cirurgia metabólica e bariátrica deve ser considerada em centro com experiência pediátrica, respeitando a regulamentação vigente em cada país, sem exclusão automática pelo estádio puberal, e com acompanhamento multiprofissional de longo prazo.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* coortes prospectivas de cinco anos; ensaio randomizado; sínteses de evidência pediátricas[308,993–996].
- *Convergência:* concordante entre as coortes e o ensaio randomizado quanto à eficácia.
- *Magnitude:* perda de peso de cerca de 26% em cinco anos; remissão do diabetes tipo 2 em 86%; redução do IMC de 12,4 kg/m² em relação ao tratamento não cirúrgico em dois anos.
- *Segurança e experiência acumulada:* reoperações e deficiências nutricionais mais frequentes que em adultos.
- *Acesso e custo:* restrito a centros especializados.
- *Condição regulatória:* idade mínima e requisitos conforme a regulamentação vigente em cada país.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* os resultados após duas décadas e a comparação com a farmacoterapia moderna.

RECOMENDAÇÃO R137

As decisões terapêuticas em crianças e adolescentes devem envolver a permissão dos responsáveis e o assentimento da criança ou do adolescente, e a transição para o cuidado adulto deve ser planejada com antecedência, com preparo para o autocuidado e transferência ativa das informações clínicas.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* declaração de política sobre consentimento em pediatria; revisões sistemáticas sobre transição de cuidado[997–999].
- *Convergência:* concordante quanto ao princípio; evidência sobre transição extrapolada de outras doenças crônicas.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* boa prática clínica.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* conforme a legislação de proteção da criança e do adolescente vigente na jurisdição; no Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para o princípio; baixa para estratégias específicas de transição.
- *O que ainda não se sabe:* os modelos de transição mais eficazes para jovens com obesidade.

CAPÍTULO 15

GINECOLOGIA, SAÚDE DA MULHER E OBESIDADE

15.1 O lugar da saúde ginecológica no tratamento da obesidade

As mulheres são a maior parte das pessoas que procuram tratamento para a obesidade e a maior parte das usuárias de terapias baseadas em incretinas. Nos Estados Unidos, mais de três quartos dos usuários de agonistas do receptor de GLP-1 entre 18 e 25 anos são mulheres[1001], e a prevalência de obesidade feminina atinge o pico entre 50 e 54 anos, justamente na transição menopausal[1002].

A obesidade modifica toda a vida reprodutiva: o ciclo menstrual, a fertilidade, a escolha contraceptiva, a gestação, a transição menopausal, o endométrio, a mama, o assoalho pélvico e a função sexual. Em mulheres na pós-menopausa, a obesidade associou-se a incontinência urinária (razão de chances ajustada de 2,10), incontinência fecal (2,70), dor pélvica (2,33), sono de má qualidade (2,79) e pior qualidade de vida (2,88)[1003].

O inverso também é verdadeiro. Os medicamentos para obesidade interferem na saúde ginecológica: restauram a ovulação, exigem contracepção eficaz, interagem com contraceptivos orais no caso da tirzepatida e podem modificar a exposição a hormônios orais usados em terapia hormonal. O ginecologista é, com frequência, o médico que a mulher visita com mais regularidade na meia-idade, o que o coloca em posição privilegiada para reconhecer a obesidade, iniciar ou coordenar o tratamento e ajustar o cuidado ginecológico a ele[1004].

A obesidade ao longo do ciclo de vida feminino. A puberdade, a idade reprodutiva, a gestação, o pós-parto, a transição menopausal e a pós-menopausa são períodos fisiologicamente distintos, em que mudam a distribuição da adiposidade, o risco cardiometabólico, as prioridades reprodutivas e a segurança das intervenções[1005,1006]. A mesma perspectiva é adotada pela orientação de boas práticas da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia de 2023 para o manejo da obesidade ao longo da vida da mulher, que define a obesidade como doença crônica, progressiva, recidivante e tratável, propõe que o cuidado se oriente pela melhora da saúde, e não apenas pela perda de peso, com linguagem respeitosa e pedido de permissão para abordar o peso, e recomenda, entre outras medidas, a avaliação precoce do sangramento uterino anormal e o rastreamento oncológico adaptado[1007]. O modelo de cuidado da menopausa proposto pela Sociedade Europeia de Menopausa e Andropausa em 2026 registra que cada vez mais mulheres chegam à menopausa já com obesidade e fatores de risco cardiovascular, inclui na avaliação de rotina o risco cardiovascular, a saúde óssea e a força muscular e o manejo do peso, e considera o IMC elevado critério de encaminhamento ao nível especializado[1008]. O currículo essencial de menopausa da mesma sociedade recomenda registrar peso, altura, relação cintura-quadril e pressão arterial, e lembra que as mulheres ganham, em média, cerca de 10 kg entre os 40 e os 60 anos, independentemente da menopausa[1009]. As diretrizes canadenses de menopausa abordam, em documentos específicos, os sintomas vasomotores e o estilo de vida, a saúde geniturinária, o humor, o sono e a cognição, a sexualidade, a doença cardiovascular, o câncer de mama e a osteoporose[1010–1016], e foram consideradas, com as diretrizes europeias, britânicas, norte-americanas e internacionais, na elaboração deste capítulo. Por isso, esta diretriz não trata a mulher como uma população especial, mas como uma população na qual a expressão clínica da obesidade e a condução do tratamento variam ao longo da vida. Os critérios de indicação das modalidades terapêuticas são os gerais desta diretriz; o que muda é a forma de avaliá-las, combiná-las e monitorá-las em cada fase.

Este capítulo trata da avaliação ginecológica, da contracepção, da fertilidade e da síndrome ovariana metabólica poliendócrina (SOMP; anteriormente denominada síndrome dos ovários policísticos, SOP),

da gestação e da lactação, do endométrio e do sangramento uterino, da transição menopausal e da terapia hormonal da menopausa, inclusive quando associada às terapias baseadas em incretinas. A nova denominação, adotada em consenso internacional publicado em 2026, não modifica os critérios diagnósticos nem o tratamento[189], e sua relevância para o cuidado após a menopausa é discutida em guia clínico da Sociedade Europeia de Menopausa e Andropausa[1017]. Os temas já cobertos pelos capítulos 10 e 11 (10.32 e 11.5) são retomados apenas no que muda na mulher.

15.2 Avaliação ginecológica da mulher com obesidade

A anamnese descrita no capítulo 4 inclui a saúde reprodutiva. Propõe-se que ela seja detalhada conforme o Quadro 15.1, porque cada item muda a escolha ou a segurança do tratamento da obesidade.

Quadro 15.1. Avaliação ginecológica mínima da mulher em tratamento da obesidade

Domínio	O que perguntar ou avaliar	Por que importa
Ciclo e sangramento	Intervalo, duração e volume; sangramento intermenstrual ou pós-coito; na pós-menopausa, qualquer sangramento	Anovulação e sangramento anormal sinalizam risco endometrial; a obesidade é um dos principais fatores de risco modificáveis para câncer de endométrio
Contracepção e planejamento reprodutivo	Método atual e adesão; desejo e prazo de gestação	A fertilidade volta com a perda de peso; os medicamentos exigem contracepção; a tirzepatida interage com a via oral
Hiperandrogenismo	Ciclos irregulares, hirsutismo, acne, alopecia	A SOMP muda metas e conduta
Estágio reprodutivo	Idade, padrão dos ciclos, tempo de amenorreia (critérios STRAW+10)	A perimenopausa concentra a piora da composição corporal e do perfil metabólico
Sintomas vasomotores, sono e humor	Frequência e intensidade dos fogachos, despertares, sintomas depressivos	Prejudicam a adesão ao plano terapêutico e são mais intensos na obesidade no início da transição
Terapia hormonal em uso	Estrogênio (tipo, via, dose), progestagênio (tipo, via, dias por mês), DIU hormonal	Define a via preferida e a necessidade de ajuste quando se inicia incretina
Assoalho pélvico	Incontinência urinária e fecal, prolapso	Mais frequentes na obesidade e responsivos à perda de peso
Função sexual	Desejo, dor, lubrificação, orgasmo	Pode mudar com a perda de peso e com os medicamentos
Antecedentes que modificam o risco	Idade da menopausa, insuficiência ovariana prematura, pré-eclâmpsia e outras doenças hipertensivas da gestação, diabetes gestacional	Agravam o risco cardiovascular e orientam a estratificação e a intensidade do tratamento (15.8)
Rastreamentos	Citologia ou teste de HPV, mamografia conforme idade	A adesão ao rastreamento do colo cai com o IMC (razão de chances de 0,62 com IMC de 40 ou mais)[1018]

15.3 Contracepção

Princípios

Toda mulher com potencial reprodutivo em farmacoterapia para obesidade deve usar contracepção eficaz[1019,1020]. A necessidade é subestimada: em coorte australiana de 18.010 mulheres de 18 a 49 anos que iniciaram agonistas do receptor de GLP-1, apenas 21% tinham qualquer método contraceptivo registrado no início do tratamento, e 2,2% engravidaram nos seis primeiros meses; a SOMP associou-se a risco cerca de duas vezes maior de gestação nesse período[1021]. A perda de peso restaura a ovulação também fora da SOMP, e gestações não planejadas em mulheres antes inférteis são relatadas com frequência[1022].

Risco tromboembólico e escolha do método

A obesidade soma risco de tromboembolismo venoso ao dos contraceptivos com estrogênio, e esse risco cresce com a idade: em usuárias de pílula combinada, passa de 8,7 para 20,8 eventos por 10.000 mulheres-ano entre as faixas de 30 a 34 e de 45 a 49 anos[1023]. Pelos critérios britânicos, o IMC de 30 a 34,9 kg/m² é categoria 2 e o IMC de 35 kg/m² ou mais é categoria 3 para a contracepção hormonal

combinada, e a presença de múltiplos fatores de risco cardiovascular também é categoria 3[1023]. Os critérios dos Estados Unidos classificam o IMC de 30 kg/m² ou mais como categoria 2[1024]. Quando o método combinado é escolhido, as preparações com levonorgestrel ou noretisterona e até 30 µg de etinilestradiol têm o menor risco tromboembólico (5 a 7 eventos por 10.000 mulheres por ano, contra 9 a 12 com desogestrel, gestodeno, drospirenona ou ciproterona)[1023].

Os métodos só de progestagênio e os dispositivos intrauterinos não têm restrição pela obesidade, e os métodos de longa duração não perdem eficácia com o aumento do peso[1025,1026]. O acetato de medroxiprogesterona de depósito associa-se a ganho de peso, como descrito no capítulo 10. Na contracepção de emergência, o DIU de cobre é a opção mais eficaz e deve ser preferido com IMC acima de 30 kg/m²; quando se usa levonorgestrel, a dose dupla deve ser considerada com IMC acima de 26 kg/m² ou peso acima de 70 kg[1019,1025].

Quadro 15.2. Métodos contraceptivos na mulher com obesidade, em uso de incretinas e após cirurgia bariátrica

Método	Obesidade	Com incretinas	Após técnica disabsortiva	Observação
Combinado oral	Reino Unido: 2 (IMC 30 a 34,9) e 3 (35 ou mais). EUA: 2	Tirzepatida: método não oral ou barreira por 4 semanas após o início e após cada aumento de dose. Demais incretinas: sem ajuste	EUA: 3	Preferir levonorgestrel ou noretisterona com até 30 µg de etinilestradiol; evitar com outros fatores de risco
Adesivo e anel combinados	Como o combinado oral	Sem interação de absorção	EUA: 1	O adesivo pode perder eficácia com 90 kg ou mais; o anel é preferível
Pílula só de progestagênio	1	Tirzepatida: mesma cautela da via oral, por extrapolação	EUA: 3	Sem aumento de tromboembolismo
Medroxiprogesterona de depósito	1 (2 abaixo de 18 anos)	Sem interação	1	Associada a ganho de peso
Implante de etonogestrel	1	Sem interação	1	Alta eficácia; sangramento irregular é a principal queixa
DIU de levonorgestrel 52 mg	1	Sem interação	1	Contracepção até 55 anos se inserido aos 45 ou mais; protege o endométrio na terapia hormonal por 5 anos
DIU de cobre	1	Sem interação	1	Preferido na emergência com IMC acima de 30 kg/m²

Categorias de elegibilidade: 1, sem restrição; 2, benefícios em geral superam os riscos; 3, riscos em geral superam os benefícios; 4, risco inaceitável. Fontes: critérios britânicos (UKMEC) citados pela FSRH e U.S. Medical Eligibility Criteria 2024[1023,1024].

Interação das incretinas com o contraceptivo oral

As incretinas não têm interação mediada por enzimas do citocromo P450 ou por transportadores. O efeito sobre medicamentos orais decorre do retardo do esvaziamento gástrico, que reduz e atrasa o pico de concentração e, em menor grau, a exposição total[1027,1028]. A tirzepatida é a única incretina com redução da exposição ao contraceptivo oral fora da faixa de bioequivalência (Quadro 15.3)[1028,1029]. O retardo é máximo após a primeira dose e diminui com a continuidade do tratamento, voltando a aparecer a cada aumento de dose, o que concentra o risco nas quatro semanas seguintes ao início e a cada escalonamento[1029,1030].

Quadro 15.3. Efeito das incretinas sobre a farmacocinética do contraceptivo oral combinado

Incretina	Contraceptivo	Exposição total (AUC)	Pico (Cmax)	População estudada
Tirzepatida 5 mg, dose única	Etinilestradiol + norgestimato	−20% (EE); −21% a −23% (progestagênio)	−59% (EE); −55% a −66% (progestagênio)	40 mulheres, 18 a 45 anos
Exenatida 10 µg, duas vezes ao dia	Etinilestradiol + levonorgestrel	Sem efeito	−45% (EE); −27% (LNG)	Pré-menopausa
Dulaglutida 1,5 mg, dose única	Etinilestradiol + norelgestromina	Sem efeito	−13% (EE); −26% (progestagênio)	18 a 45 anos
Liraglutida até 1,8 mg	Etinilestradiol + levonorgestrel	Sem efeito	−12% (EE); −13% (LNG)	Pós-menopausa
Semaglutida subcutânea até 1 mg	Etinilestradiol + levonorgestrel	Sem efeito (EE); +20% (LNG)	Sem efeito	Pós-menopausa
Semaglutida oral até 14 mg	Etinilestradiol + levonorgestrel	Sem efeito	Sem efeito	Pós-menopausa

EE: etinilestradiol; LNG: levonorgestrel. Os estudos com liraglutida e semaglutida foram feitos em mulheres na pós-menopausa e, em parte, com dose única do contraceptivo[1027–1030].

Por isso, a mulher que usa tirzepatida e contraceptivo oral deve trocar para método não oral ou associar método de barreira por quatro semanas após o início e por quatro semanas após cada aumento de dose. Com semaglutida, liraglutida, dulaglutida e exenatida, a barreira adicional não é necessária[1019]. Há divergência entre autoridades regulatórias: a bula brasileira, que restringe a precaução às mulheres com sobrepeso ou obesidade, e as orientações dos Estados Unidos, do Reino Unido e da Austrália adotam essa precaução, enquanto a informação europeia do produto considera a redução da exposição ao contraceptivo, observada após dose única de 5 mg, sem relevância clínica e dispensa o ajuste do contraceptivo; esta diretriz adota a abordagem mais conservadora, coerente com a bula brasileira[631,720,721,1019,1031]. Vômitos e diarreia intensos, frequentes no escalonamento de qualquer incretina, reduzem a absorção do contraceptivo oral e seguem as regras habituais: vômito nas primeiras horas após a pílula ou diarreia por mais de 24 horas exigem as medidas de pílula esquecida, e sintomas persistentes favorecem a troca para método não oral[1019].

15.4 Fertilidade, síndrome ovariana metabólica poliendócrina e planejamento da gestação

A perda de peso aumenta a chance de concepção (risco relativo de 1,24 em metanálise de 30 estudos de intervenção)[1020], e as incretinas restauram ciclos ovulatórios. Na SOMP, os agonistas do receptor de GLP-1 reduzem o peso, a cintura e a resistência insulínica e melhoram a regularidade menstrual e a ovulação, e aumentaram a gestação espontânea em estudos pequenos, mas com certeza baixa: a metanálise mais citada tem heterogeneidade de 95,6%, os resultados em fertilização in vitro são neutros e nenhum ensaio teve o nascido vivo como desfecho primário[1022,1032]. O efeito sobre o hiperandrogenismo é inconsistente: metanálise recente de ensaios randomizados não mostrou alteração significativa da testosterona total e livre, da globulina ligadora de hormônios sexuais nem do índice de androgênios livres[1033]. A tirzepatida não tem nenhum ensaio randomizado na SOMP[1022].

A diretriz internacional de 2023 admite medicamentos antiobesidade associados ao estilo de vida em adultas com a síndrome, sempre com contracepção eficaz quando há possibilidade de gestação[188,1034]. As sociedades de medicina reprodutiva não endossam o uso de incretinas como tratamento de infertilidade[1022]. A American Society for Reproductive Medicine registra que, na mulher anovulatória com obesidade, a perda de peso aumenta a chance de concepção espontânea e de ovulação com indução, mas que os ensaios de perda de peso antes do tratamento de infertilidade não aumentaram os nascidos vivos, e afirma que a obesidade não deve ser o único critério para negar acesso ao tratamento de infertilidade; limites de IMC só se justificam pela segurança da punção ovocitária e da anestesia, com avaliação multidisciplinar[1035]. Esta diretriz adota a mesma posição: na mulher com SOMP e obesidade, a indicação segue os critérios gerais do capítulo 10, e o planejamento reprodutivo deve ser explícito desde o início.

Antes de uma gestação planejada, a semaglutida e a tirzepatida devem ser suspensas com antecedência. A bula da semaglutida recomenda dois meses, e as fontes divergem para a tirzepatida (um mês na orientação britânica, cerca de dois meses em outras)[1019,1036]. Por prudência, esta diretriz recomenda dois meses para ambas (10.32). A suspensão deve ser acompanhada de plano para limitar a recuperação ponderal e glicêmica, que pode ter impacto obstétrico[1032].

15.5 Pré-concepção, gestação, lactação e pós-parto

Pré-concepção. A obesidade materna associa-se a infertilidade, a complicações gestacionais e a desfechos neonatais adversos, e a perda de peso antes da concepção pode melhorar o perfil de risco. Em ensaio randomizado com 577 mulheres inférteis com obesidade, porém, um programa de estilo de vida de seis meses antes do tratamento de infertilidade produziu perda de 4,4 kg e não aumentou a proporção de nascidos vivos saudáveis em 24 meses[1037]. A recomendação de perda de peso antes da concepção deve ser individualizada, considerando a idade materna e a janela reprodutiva, sem adiar indefinidamente o tratamento de infertilidade. O ácido fólico deve ser iniciado antes da concepção (capítulo 11), e os medicamentos para obesidade devem ser suspensos antes da concepção planejada, nos prazos descritos no capítulo 10 (10.32).

Gestação. Os medicamentos para obesidade não devem ser utilizados na gestação (R100). O ganho de peso gestacional deve ser acompanhado segundo o IMC pré-gestacional. As recomendações americanas de 2009 propõem ganho total de 7 a 11,5 kg no sobrepeso e de 5 a 9 kg na obesidade[1038]. No Brasil, foram construídas curvas de ganho de peso gestacional a partir de 21 coortes nacionais, com referências específicas por categoria de IMC pré-gestacional[1039]. Esta diretriz adota as curvas brasileiras para o acompanhamento no país. Em metanálise com mais de 1,3 milhão de gestantes, 47% ganharam peso acima das recomendações, o que se associou a maior risco de recém-nascido grande para a idade gestacional, de macrossomia e de cesárea, e 23% ganharam abaixo, com maior risco de recém-nascido pequeno para a idade gestacional e de prematuridade[1040]. A perda de peso intencional não é objetivo durante a gestação; a orientação deve visar ao ganho adequado, à qualidade da alimentação e à atividade física compatível com a gestação.

Pós-parto. O pós-parto é período de risco para a retenção de peso. Em metanálise de ensaios randomizados, intervenções que combinaram dieta e atividade física reduziram o peso em 3,2 kg, mais que a atividade física isolada (1,6 kg), e o automonitoramento aumentou o efeito[1041]. Durante a amamentação, os medicamentos para obesidade não devem ser utilizados (R100); após o fim da amamentação, o tratamento segue as recomendações gerais.

Gestação após a cirurgia bariátrica. Em coorte nacional sueca, a gestação após a cirurgia associou-se a menor frequência de diabetes gestacional e de recém-nascido grande para a idade gestacional, mas a maior frequência de recém-nascido pequeno para a idade gestacional e a gestação mais curta[1042]. O consenso internacional sobre gestação após a cirurgia recomenda planejamento da concepção, suplementação nutricional adequada e acompanhamento pré-natal com vigilância do crescimento fetal[1043]. A gestação deve ser evitada na fase de perda de peso rápida, em geral nos primeiros 12 a 18 meses após a cirurgia (capítulo 13), e, após o bypass e outras técnicas com componente disabsortivo, as mulheres devem ser aconselhadas sobre métodos contraceptivos não orais[183,1024].

Recomendações obstétricas internacionais. O boletim do American College of Obstetricians and Gynecologists sobre obesidade na gestação recomenda calcular o IMC na primeira consulta pré-natal e orientar alimentação e exercício segundo as metas de ganho de peso; estimular a perda de peso antes de uma nova gestação, porque mesmo pequenas reduções melhoram os desfechos; rastrear a intolerância à glicose no início da gestação com base em fatores de risco, incluindo IMC de 30 kg/m² ou mais; utilizar tromboprofilaxia mecânica na cesárea; e considerar vigilância fetal semanal a partir de 37 semanas com IMC de 35 a 39,9 kg/m² e a partir de 34 semanas com IMC de 40 kg/m² ou mais[1044].

Exposição às terapias baseadas em incretinas. A exposição inadvertida no início da gestação é cada vez mais comum. Os dados disponíveis não mostram aumento consistente de malformações congênitas maiores: na coorte multinacional de Cesta e colaboradores, o risco relativo ajustado foi de

0,95 (IC 95% 0,72 a 1,26) em comparação com a insulina[1045]; em metanálise de coortes, a razão de chances para anomalias congênitas maiores foi de 1,08 (0,86 a 1,37)[1046]. O sinal observado em uma coorte dinamarquesa desapareceu quando a comparação foi feita com mulheres que suspenderam o medicamento antes da gestação, o que aponta para confusão pela indicação[1032]. A interpretação exige cautela, porque o risco de malformação no diabetes depende do controle glicêmico, não disponível nesses estudos[1020].

O único excesso consistente nas coortes foi de interrupção voluntária da gestação, sem aumento de perda gestacional, o que os autores atribuem à insegurança do aconselhamento[1032]. A conduta recomendada é suspender o medicamento ao reconhecer a gestação, datá-la e seguir o pré-natal habitual; a exposição, isoladamente, não justifica interrupção nem rastreamento adicional[1032]. O uso antes da concepção associou-se a menos diabetes gestacional, síndromes hipertensivas e prematuridade em algumas coortes e a mais ganho ponderal e prematuridade em outra, provavelmente por diferenças de população e de recuperação ponderal e metabólica após a suspensão; esses dados são observacionais[1032,1046].

Na lactação, a semaglutida subcutânea não foi detectada no leite de oito lactantes durante o escalonamento de dose, com dose relativa no lactente estimada em no máximo 1,26% e sem efeitos adversos relevantes relatados[1032,1047]; ainda assim, as bulas brasileira e europeia determinam que não seja usada durante a amamentação, com base em dados de animais[626,627]. Com a tirzepatida, a bula brasileira e a informação europeia registram concentrações no leite indetectáveis ou muito baixas após dose única de 5 mg; a bula brasileira admite o uso em lactantes quando o benefício potencial para a mãe justificar o risco para o lactente, e a informação europeia considera que o uso pode ser considerado[720,721]. Como a evidência ainda é mínima e os efeitos da perda de peso sobre a lactação não foram estudados, esta diretriz não recomenda o uso rotineiro de medicamentos para obesidade na amamentação; a decisão deve ser individualizada por medicamento e compartilhada com a mulher.

15.6 Endométrio e sangramento uterino anormal

Obesidade e risco endometrial

A obesidade é um dos principais fatores de risco modificáveis para hiperplasia e câncer de endométrio e responde por cerca de 41% dos casos. Cada aumento de 5 kg/m² no IMC eleva o risco em 60% (IC 95% 50% a 68%), e mulheres com IMC de 42 kg/m² têm risco 9,11 vezes maior que as de peso normal[1018,1048]. A relação é em parte reversível: a perda intencional de pelo menos 5% do peso associou-se a razão de risco de 0,61 (0,42 a 0,88), e a cirurgia bariátrica, a redução de 71% na incidência, com risco relativo de cerca de 0,19 nas mulheres que deixaram de ter obesidade[1018,1049]. O DIU de levonorgestrel associou-se a risco relativo ajustado de 0,22[1018].

Pré-menopausa e perimenopausa

Na mulher com obesidade, o sangramento uterino anormal costuma refletir anovulação crônica com estímulo estrogênico sem oposição. Em coorte de 916 mulheres na pré-menopausa com sangramento anormal, o IMC foi mais preditivo de hiperplasia complexa ou câncer que a idade[1018]. Para encontrar uma alteração endometrial relevante, o número necessário a investigar foi de 13 com idade de 45 anos ou mais, de 8 com peso de 90 kg ou mais e de 5 quando os dois fatores coexistem[1050]. O limiar para amostragem endometrial deve, portanto, ser mais baixo nessa população.

O DIU de levonorgestrel 52 mg é primeira linha no sangramento menstrual aumentado e na hiperplasia sem atipia, em especial na mulher com obesidade e resistência insulínica[1018,1051]. A anovulação crônica, com ou sem SOMP, deve receber proteção endometrial com progestagênio, preferencialmente por via intrauterina.

Sangramento na pós-menopausa

Qualquer sangramento na pós-menopausa exige avaliação endometrial. O ACOG revisou em 2026 a orientação sobre a ultrassonografia transvaginal: a ultrassonografia associada à biópsia passou a ser a conduta na maior parte das mulheres, e a ultrassonografia isolada só é aceitável em episódio único, com endométrio totalmente visualizado de até 4 mm e sem fatores de risco, entre os quais estão o IMC acima de 30 kg/m² e o diabetes[1052]. A obesidade dificulta a visualização completa do endométrio[1052]. O consenso da ISUOG e a metanálise mais recente mantêm o limiar de 4 mm como regra de exclusão quando a visualização é completa (sensibilidade de 95% e especificidade de 45%)[1053,1054]. Diante da divergência, esta diretriz adota a posição mais conservadora para a mulher com obesidade: sangramento na pós-menopausa leva a ultrassonografia e biópsia, independentemente da espessura.

15.7 Sangramento uterino em usuárias de terapias baseadas em incretinas

O sangramento de escape logo após o início ou o aumento de dose de terapias baseadas em incretinas, em especial a tirzepatida, tornou-se queixa frequente no consultório ginecológico, sobretudo em mulheres na pós-menopausa em terapia hormonal. Não há estudo de incidência, e a orientação da British Menopause Society registra que não existem dados sobre padrão de sangramento ou risco endometrial com o uso concomitante[1055]. Vale lembrar que o sangramento não programado é comum na própria terapia hormonal, atingindo até 40% das usuárias nos primeiros meses[1056].

O mecanismo não está estabelecido, e duas hipóteses se somam. A primeira é farmacocinética: no único estudo disponível, a tirzepatida reduziu o pico de etinilestradiol, norgestimato e norelgestromina em 59%, 66% e 55%, e a exposição total em 20%, 21% e 23%, com atraso de 2,5 a 4,5 horas[1029,1030]. Não há dados equivalentes com os progestagênios usados em terapia hormonal ou no tratamento de doenças ginecológicas, e resultados obtidos com um contraceptivo não podem ser extrapolados automaticamente. A progesterona micronizada oral, com biodisponibilidade de até 10%, primeira passagem extensa e absorção dependente de alimento, é o progestagênio de perfil mais vulnerável, e a dúvida concentra-se nas fases de início e de escalonamento[1030]. A queda do pico não equivale a perda de eficácia[1030].

A segunda hipótese é independente da via. Na prática clínica, o sangramento é observado também com estradiol e progestagênio transdérmicos e em usuárias de DIU de levonorgestrel, situações em que a absorção gastrointestinal não participa. Uma transição metabólica rápida, com aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais, mudança da fração livre dos esteroides e queda do tônus inflamatório do tecido adiposo, poderia desestabilizar a microvasculatura de um endométrio atrófico ou suprimido. É hipótese ainda não testada.

Na prática, a possibilidade de sangramento pode ser mencionada no aconselhamento, sem que se presuma relação causal, e o sangramento deve ser investigado como qualquer sangramento conforme a fase reprodutiva (seções 15.6 e 15.10) e não atribuído automaticamente ao medicamento. A revisão do progestagênio na mulher que já usa terapia hormonal e vai iniciar incretina está descrita na seção 15.9.

15.8 Transição menopausal e perimenopausa

Composição corporal e metabolismo

O peso da mulher na meia-idade sobe em ritmo constante, de cerca de 0,7 kg por ano, sem aceleração na transição. O que acelera é a piora da composição corporal: na coorte SWAN com densitometria, a taxa de ganho de massa gorda praticamente dobra no início da transição, e a massa magra passa a diminuir a partir de cerca de dois anos antes da última menstruação, até cerca de dois anos depois (11.5)[300,1057]. Em metanálise, mulheres na pós-menopausa tinham, em comparação com as da pré-menopausa, cintura 4,6 cm maior, 26,9 cm² a mais de gordura visceral e menos gordura nas pernas, com peso apenas 1 kg maior[1058].

A gordura visceral cresce cerca de 8% ao ano nos dois anos que antecedem a última menstruação; o LDL-colesterol e a apolipoproteína B sobem de forma abrupta em torno dela, e a chance de síndrome metabólica é máxima na perimenopausa, independentemente da idade[1057,1059]. A massa muscular também cai: em mulheres acompanhadas da perimenopausa à pós-menopausa inicial, a massa magra apendicular diminuiu 1,1% em cerca de 15 meses, com a atividade física como fator protetor[1060]. O estrogênio sustenta o gasto energético de repouso, que aumentou em até 222 kcal por dia com a terapia hormonal e caiu com a supressão ovariana, efeito revertido pelo estradiol[1061].

Esses dados confirmam três fenômenos que não devem ser confundidos: o envelhecimento é o principal determinante do ganho de peso da meia-idade; a transição menopausal favorece a redistribuição da gordura para o compartimento abdominal e visceral; e a transição acompanha-se de perda de massa magra[1005,1062]. A consequência prática é que o IMC isolado subestima a mudança da transição. A cintura, a composição corporal quando disponível, os lipídios e a glicemia devem ser acompanhados, e a perimenopausa deve ser tratada como janela de intervenção, antes que a redistribuição de gordura se consolide.

Menopausa como janela de risco cardiometabólico

A transição menopausal é período de aceleração do risco cardiovascular: além da redistribuição da gordura, o LDL-colesterol e a apolipoproteína B elevam-se de forma abrupta em torno da última menstruação, independentemente da idade[1005]. A avaliação da mulher com obesidade na meia-idade deve, portanto, incluir a adiposidade central, a pressão arterial, o perfil lipídico, com apolipoproteína B quando indicada, a glicemia, o tabagismo, a atividade física e a aptidão cardiorrespiratória, e os antecedentes próprios da mulher. A menopausa prematura, antes dos 40 anos, e as condições associadas à gestação que aumentam o risco aterosclerótico futuro, como a pré-eclâmpsia, são reconhecidas como fatores de agravamento do risco cardiovascular na diretriz americana de colesterol[208]. O consenso europeu de cardiologia, ginecologia e endocrinologia acrescenta que o diabetes gestacional se associa a risco cerca de duas vezes maior de eventos cardiovasculares futuros, que a pré-eclâmpsia se associa a risco aumentado de hipertensão, insuficiência cardíaca, doença coronariana e acidente vascular cerebral, e que a SOMP se associa a fatores de risco e a aterosclerose subclínica, embora metanálises de maior qualidade não mostrem aumento de eventos clínicos, devendo ser considerada marcador de risco cardiometabólico[1006]. Esses antecedentes devem ser registrados na anamnese (Quadro 15.1) e considerados na estratificação do risco e na intensidade do tratamento.

Obesidade central com IMC normal

A adiposidade central associa-se a maior mortalidade mesmo com IMC normal[1005]. No Women's Health Initiative, entre 156.624 mulheres na pós-menopausa, as que tinham IMC normal e circunferência da cintura acima de 88 cm apresentaram mortalidade total 31% maior (razão de risco de 1,31; IC 95% 1,20 a 1,42) que as com IMC normal sem obesidade central, risco semelhante ao das mulheres com obesidade e obesidade central[1063]. Na mulher de meia-idade, a cintura e, quando disponível, a composição corporal devem ser avaliadas independentemente do IMC, e a obesidade central com IMC normal deve ser reconhecida e tratada como condição de risco (Quadro 4.6).

Insuficiência ovariana prematura e menopausa precoce

A insuficiência ovariana prematura é diagnosticada antes dos 40 anos, diante de distúrbio menstrual por pelo menos quatro meses e de hormônio folículo-estimulante acima de 25 UI/L. Sem tratamento hormonal, associa-se a redução da expectativa de vida, principalmente por doença cardiovascular, e a redução da densidade mineral óssea[1064]. A diretriz internacional recomenda terapia hormonal até a idade habitual da menopausa, em torno dos 51 anos, como prevenção primária, independentemente de sintomas, e o monitoramento ao menos anual da pressão arterial, do peso e da circunferência da cintura[1064]. Nessa situação, a terapia hormonal tem indicação própria, de reposição fisiológica, e não constitui tratamento da obesidade; na mulher com obesidade, a escolha da via segue os princípios da

seção 15.9.

Sintomas vasomotores, sono e humor

A adiposidade é fator de risco para sintomas vasomotores no início da transição e passa a ser neutra ou protetora depois da menopausa[1057,1065]. Em ensaio randomizado com mulheres com sobrepeso ou obesidade e fogachos incômodos, a intervenção comportamental de perda de peso associou-se a melhora dos fogachos[1066]. Os sintomas vasomotores fragmentam o sono, e a queda do estradiol e a elevação do FSH associam-se a mais despertares mesmo sem fogacho[1067]. Na insônia crônica da peri e da pós-menopausa, as intervenções não farmacológicas, com a terapia cognitivo-comportamental para insônia em primeiro lugar, superaram as farmacológicas em revisão sistemática de 24 ensaios randomizados, 17 deles incluídos na metanálise[1068]. O tratamento dos sintomas vasomotores segue as diretrizes de menopausa, com opções hormonais e não hormonais, entre elas os antagonistas do receptor de neurocinina 3[1069].

No Brasil, o Estudo Brasileiro de Menopausa mostrou idade mediana de menopausa de 48 anos, irregularidade menstrual a partir dos 46, sintomas em 87,9% das mulheres, terapia hormonal recomendada a 22,3% e via transdérmica em apenas 13,2% das usuárias[1070]. A janela da perimenopausa começa antes dos 50 anos, e a via preferida na obesidade é pouco usada no país.

15.9 Terapia hormonal da menopausa na mulher com obesidade

Peso e metabolismo

A terapia hormonal da menopausa não trata a obesidade e não causa ganho de peso, como estabelece o capítulo 11. Ela melhora, porém, a distribuição de gordura e o metabolismo: em metanálise de 107 ensaios, anterior aos dados de seguimento prolongado do Women's Health Initiative, reduziu a gordura abdominal, a resistência insulínica (HOMA-IR) em cerca de 13% e o diabetes tipo 2 incidente em mulheres sem diabetes em 30% (risco relativo de 0,70)[854]; no Women's Health Initiative, as razões de risco para diabetes foram de 0,81 com estrogênio e progestagênio e de 0,86 com estrogênio isolado, com atenuação do efeito no seguimento prolongado[1071]. Esses efeitos não constituem indicação para iniciar o tratamento, mas reforçam que a terapia indicada pelos sintomas não deve ser negada à mulher com obesidade.

Via de administração e tromboembolismo venoso

O estrogênio oral aumenta o risco de tromboembolismo venoso, e o estradiol transdérmico não. No estudo ESTHER, a razão de chances foi de 4,2 (IC 95% 1,5 a 11,6) com estrogênio oral e de 0,9 (0,4 a 2,1) com estradiol transdérmico; os progestagênios derivados do norpregnano aumentaram o risco (3,9), e a progesterona micronizada e os derivados do pregnano, não[1072]. Na coorte E3N, as razões de risco foram de 1,7 com estrogênio oral e de 1,1 com transdérmico[1073]. Nas bases britânicas QResearch e CPRD, a razão de chances foi de 1,58 com terapia oral e de 0,93 com transdérmica; em mulheres com IMC acima de 30 kg/m², de 1,65 (1,48 a 1,84) com a oral, sem aumento significativo com a transdérmica. Entre as combinações orais, estradiol com didrogesterona teve o menor risco, sem significância estatística (1,18; 0,98 a 1,42), e estrogênios conjugados com medroxiprogesterona, o maior (2,10)[1074].

Os critérios de elegibilidade de 2022 classificam a terapia oral como categoria 3 e a transdérmica como categoria 2 quando o IMC é superior a 30 kg/m², e registram ausência de dados acima de 35 kg/m² (Quadro 15.4)[1075]. A International Menopause Society recomenda, com o grau mais alto, não usar estrogênio oral em mulheres com risco aumentado de tromboembolismo, entre elas as com obesidade[1076], posição reiterada em seu documento de 2024 sobre as controvérsias da terapia hormonal, que cita a obesidade entre os fatores que favorecem o estradiol transdérmico[1077], e a European Society of Endocrinology recomenda a via transdérmica para mulheres com obesidade[1078]. Revisões em populações de maior risco não identificaram aumento de tromboembolismo com o estradiol transdérmico em mulheres com IMC elevado[1079,1080].

Quadro 15.4. Elegibilidade para terapia hormonal da menopausa segundo o IMC e a via

IMC (kg/m²)	Combinada oral	Combinada transdérmica	Estrogênio isolado oral	Estrogênio isolado transdérmico
25 a 30	2 (B)	1 (B)	2 (B)	1 (B)
Acima de 30	3 (B)	2 (B)	3 (B)	2 (B)
Acima de 35	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados

Categorias no modelo da OMS (1 a 4) e qualidade da evidência entre parênteses (A alta a D muito baixa). Fonte: MHT Eligibility Criteria Group, 2022[1075].

Progestagênio e proteção endometrial

Na mulher com útero, o progestagênio deve ser proporcional à dose de estrogênio. A terapia combinada contínua com dose adequada reduz o risco de câncer de endométrio em comparação com não usuárias, com maior efeito em mulheres com IMC de 30 kg/m² ou mais[1056]. Na obesidade, a diretriz britânica sugere considerar o DIU de levonorgestrel 52 mg ou progesterona micronizada em dose maior (200 mg contínua ou 300 mg em esquema sequencial)[1056]. O DIU de levonorgestrel 52 mg protege o endométrio por cinco anos; o implante e os DIU de menor dose não devem ser usados para esse fim[1023]. Entre os progestagênios, a progesterona micronizada e a didrogesterona têm o perfil tromboembólico mais favorável, e os derivados do norpregnano devem ser evitados[1072,1074].

Terapia hormonal associada às terapias baseadas em incretinas

A British Menopause Society publicou em 2025 orientação específica para mulheres que usam terapia hormonal e semaglutida ou tirzepatida[1055]. O estradiol transdérmico é a via preferida, por ser neutro quanto ao tromboembolismo e por não depender do trato digestivo. A preocupação principal é outra: a proteção endometrial diante de possível menor absorção dos progestagênios e da progesterona por via oral, em razão do retardo do esvaziamento gástrico. Não há dados clínicos diretos dessa redução na terapia hormonal; o risco é considerado biologicamente plausível e extrapolado dos dados com contraceptivo oral e tirzepatida. As incretinas são improváveis de interferir com o progestagênio do adesivo combinado ou com a progesterona vaginal. As recomendações pragmáticas, baseadas em opinião de especialistas, estão resumidas no Quadro 15.5. A mesma orientação recomenda considerar investigação endometrial mais precoce nas mulheres de maior risco que mantêm sangramento apesar do ajuste[1055].

Quadro 15.5. Progestagênio da terapia hormonal durante o uso de semaglutida ou tirzepatida

Progestagênio em uso	Orientação da British Menopause Society	Comentário
Adesivo combinado	Sem mudança	Absorção independente do trato digestivo
DIU de levonorgestrel 52 mg (até 5 anos)	Sem mudança	Opção mais completa: contracepção na perimenopausa e proteção endometrial
Progestagênio ou progesterona oral	Considerar trocar por DIU de levonorgestrel ou aumentar a dose por 4 semanas após o início e após cada aumento de dose	Abordagem pragmática, sem estudos clínicos diretos; preferir estratégia não dependente da absorção gastrointestinal; a incerteza deve ser compartilhada com a paciente
Progesterona vaginal	Sem mudança	Uso fora da bula para terapia hormonal

Adaptado de British Menopause Society, 2025[1055].

Há sinal observacional de que a terapia hormonal potencializa a perda de peso com incretinas. Com semaglutida, 16 usuárias de terapia hormonal perderam 16% do peso em doze meses, contra 12% de 90 não usuárias[857]. Com tirzepatida, em 40 usuárias pareadas por escore de propensão com 80 não usuárias, a perda foi de 19,2% contra 14,0% (diferença de 5,2 pontos; IC 95% 1,90 a 8,54; p = 0,0023), e maior proporção de usuárias atingiu perdas de 20% ou mais[1081]. Em roedoras, o estrogênio potencializa

os efeitos centrais do GLP-1 sobre o comportamento alimentar[1001]. Em análise do SURMOUNT-1 por estágio reprodutivo, com tirzepatida 15 mg ou na dose máxima tolerada, a eficácia foi semelhante na pré, na peri e na pós-menopausa (perdas de 26%, 23% e 23%)[1082]. Os estudos de terapia hormonal são retrospectivos, pequenos e sujeitos ao viés da usuária saudável. Justificam ensaios prospectivos e não autorizam prescrever terapia hormonal para potencializar o emagrecimento. A questão da absorção oral dos hormônios durante a tirzepatida já foi levantada na literatura, inclusive por autores brasileiros, e respondida pelos autores do estudo retrospectivo[1030,1083,1084].

Terapia hormonal, peso e tratamento da obesidade: síntese integrada

A relação entre a terapia hormonal da menopausa e o tratamento da obesidade pode ser resumida em cinco pontos sustentados pela evidência disponível:

- **A terapia hormonal não é tratamento da obesidade.** Não reduz o peso de forma clinicamente relevante e não deve ser iniciada com essa finalidade, posição compartilhada pela The Menopause Society e pelas diretrizes europeias (11.5)[1078,1085].
- **A terapia hormonal não causa ganho de peso.** Não se associa a aumento do peso nem da adiposidade visceral, e o receio de ganho ponderal não deve impedir o tratamento indicado pelos sintomas (11.5)[1062].
- **A terapia hormonal pode favorecer a distribuição da gordura e o metabolismo.** Reduz a gordura abdominal e a resistência insulínica e associou-se a menor incidência de diabetes tipo 2, efeitos que não constituem indicação isolada, mas que reforçam o benefício metabólico quando a terapia é indicada[854,1071].
- **A via e o progestagênio importam mais na mulher com obesidade.** O estradiol transdérmico e os progestagênios de perfil tromboembólico favorável são a escolha preferencial, e o DIU de levonorgestrel 52 mg constitui estratégia preferencial de proteção endometrial quando há uso de incretinas, por não depender da absorção gastrointestinal[1055,1072,1074,1078].
- **A associação com incretinas é hipótese promissora, ainda não demonstrada.** Coortes retrospectivas sugerem maior perda de peso com incretinas em usuárias de terapia hormonal, e a eficácia da tirzepatida foi semelhante entre os estágios reprodutivos; a confirmação exige ensaios prospectivos[857,1081,1082]. O posicionamento da Sociedade Espanhola de Menopausa de 2026 sobre terapias baseadas em incretinas na peri e na pós-menopausa chegou à mesma conclusão: o achado é gerador de hipóteses e não justifica iniciar terapia hormonal apenas para potencializar a perda de peso[1086].

Na prática, a mulher na transição menopausal com obesidade deve receber o tratamento da obesidade segundo os critérios gerais desta diretriz e, quando houver indicação própria, a terapia hormonal pela via mais segura, sem que uma substitua a outra.

15.10 Sangramento não programado em terapia hormonal na mulher com obesidade

A diretriz britânica conjunta de 2024 estratifica o sangramento não programado em terapia hormonal por fatores de risco para câncer de endométrio e trata a obesidade de forma graduada[1056]. O IMC de 40 kg/m² ou mais é fator maior: com ele, a mulher com sangramento não programado deve ter avaliação endometrial sem período de ajuste. O IMC de 30 a 39 kg/m² é fator menor; dois fatores menores, como obesidade e diabetes, indicam ultrassonografia em até seis semanas. Sem fatores de risco, o sangramento nos primeiros seis meses de tratamento, ou nos três meses seguintes a uma troca, pode ser manejado com ajuste do progestagênio por até seis meses no total antes de investigar[1056].

Endométrio uniforme, totalmente visualizado e de até 4 mm na terapia combinada contínua ou de até 7 mm na sequencial permite tranquilizar; acima desses valores, ou com visualização incompleta, indica-se biópsia ou histeroscopia[1056]. Na mulher com IMC de 30 kg/m² ou mais, as opções de ajuste são oferecer estratégias de controle do peso, o DIU de levonorgestrel 52 mg, progesterona micronizada em dose maior e estrogênio em dose menor; a troca para via oral, que produz mais amenorreia, fica restrita a

mulheres com IMC abaixo de 30 kg/m² e baixo risco tromboembólico[1056]. Com o DIU de levonorgestrel, a amenorreia em doze meses chegou a 80%, contra 67% com progesterona micronizada oral de 100 mg[1056].

15.11 Composição corporal, músculo e osso na mulher que perde peso

Objetivo do tratamento na peri e na pós-menopausa. Na mulher na peri e na pós-menopausa, o objetivo do tratamento da obesidade não é apenas reduzir o peso, mas reduzir a adiposidade visceral e o risco cardiometabólico preservando músculo, força, osso, função e qualidade de vida. Esse objetivo aplica à fisiologia feminina o princípio desta diretriz de que o sucesso terapêutico vai além da balança (capítulo 5), e coincide com o posicionamento da Sociedade Espanhola de Menopausa de 2026, que recomenda considerar as terapias baseadas em incretinas nessa fase dentro de enquadramento cardiometabólico e funcional que inclua a adiposidade visceral, a massa muscular, o risco de fratura e a prevenção cardiovascular, sempre associadas a exercício resistido, ingestão proteica adequada e monitorização estruturada dos desfechos funcionais e metabólicos[1086]. O mesmo documento registra que a evidência específica na menopausa é limitada, maior para a semaglutida e ausente para a tirzepatida, o que exige avaliar os resultados além do peso corporal[1086].

No subestudo com densitometria do SURMOUNT-1, a massa gorda caiu 33,9% contra 8,2% com placebo, com perda de gordura cerca de três vezes maior que a de massa magra, que correspondeu, portanto, a cerca de um quarto do peso perdido[303]. Em mulheres mais velhas ou na pós-menopausa, a recuperação de peso após a interrupção tende a repor mais gordura que músculo[841]. A restrição calórica intensa cobra caro: em mulheres na pós-menopausa, a restrição grave reduziu mais a massa magra e 2,5 vezes mais a densidade mineral óssea do quadril que a restrição moderada[1087].

Osso. A perda de peso intencional pode reduzir a massa óssea. No Look AHEAD, a intervenção intensiva no estilo de vida associou-se a aumento de 39% das fraturas de fragilidade (razão de risco de 1,39; IC 95% 1,02 a 1,89), sem diferença no total de fraturas[1088]. Em coorte retrospectiva de usuários de semaglutida ou tirzepatida com risco aumentado de fratura, 92% deles mulheres, houve perda de densidade mineral óssea do quadril proporcional à perda de peso[1089]. O posicionamento norte-americano de 2021 sobre osteoporose na pós-menopausa considera o baixo peso (abaixo de 57,7 kg ou IMC inferior a 21 kg/m²) e a perda de peso fatores de risco de baixa densidade mineral óssea e de fratura, registra que a obesidade e o diabetes tipo 2 se associam a maior risco de fratura mesmo sem perda óssea, e que a maior ingestão proteica se associou a menos quedas em idosos em perda de peso[1090]. As recomendações de prevenção incluem exercício com carga, prevenção de quedas e ingestão adequada de cálcio e vitamina D[1091]. A combinação de pós-menopausa, idade avançada, grande perda de peso e cirurgia bariátrica é particularmente relevante e exige avaliação do risco de fratura, treinamento resistido e de impacto, ingestão adequada de proteína, cálcio e vitamina D e, quando indicada, densitometria e tratamento da osteoporose (capítulos 11 e 13).

O consenso europeu de 2026 sobre os aspectos nutricionais, funcionais e psicológicos das terapias baseadas em incretinas recomenda ingestão proteica adequada, treinamento resistido e avaliação da composição corporal e da função durante a perda de peso ativa[841], em consonância com os capítulos 6 e 7. Em mulheres na pós-menopausa, o treinamento resistido reduziu a gordura visceral medida por ressonância sem alterar o peso nem a cintura[1092]. Essas medidas complementam as recomendações R19 e R110.

15.12 Mama, assoalho pélvico e função sexual

A obesidade é fator de risco próprio para câncer de mama na pós-menopausa, de magnitude comparável ou superior à da terapia hormonal: no Women's Health Initiative, o IMC de 35 kg/m² ou mais associou-se a razão de risco de 1,58 (1,40 a 1,79) para câncer de mama invasivo e de 2,11 (1,57 a 2,84) para morte após câncer de mama[1093,1094]. Em coorte retrospectiva de sobreviventes de câncer de mama com obesidade, o uso de agonistas do receptor de GLP-1 associou-se a menor mortalidade e recidiva, mas

trata-se de associação observacional, sujeita a viés de indicação, e não houve diferença em relação aos inibidores do SGLT2[1095]. Não há sinal de dano, nem base para indicar esses medicamentos com finalidade oncológica.

A incontinência urinária e a fecal são mais frequentes na obesidade e devem ser pesquisadas[1003]. Em metanálise de mulheres de meia-idade e idosas, a chance de incontinência urinária aumentou de forma graduada com o IMC, de 1,27 no sobrepeso a 1,85 com IMC de 35 kg/m² ou mais[1096]. No ensaio randomizado PRIDE, a intervenção comportamental de perda de peso, com redução de 8,0% do peso contra 1,6% no controle, reduziu os episódios semanais de incontinência em 47%, contra 28%, em seis meses[1097]. A perda de peso por estilo de vida melhora a função sexual de forma dependente da magnitude; com agonistas do receptor de GLP-1 não há estudo controlado, mas há relatos de queda do desejo e de anorgasmia com reexposição positiva[1002]. Recomenda-se perguntar sobre a função sexual antes e durante a farmacoterapia, de preferência com instrumento validado[1002]. O exercício aeróbico e resistido regular e o treinamento da musculatura do assoalho pélvico melhoram a função sexual, e a imagem corporal deve ser abordada no cuidado psicossexual[1098].

Síndrome geniturinária da menopausa. Secura vaginal, dispareunia, sintomas urinários e infecções urinárias recorrentes são frequentes na pós-menopausa, interferem na função sexual e na qualidade de vida e devem ser pesquisados também na mulher em tratamento da obesidade. O estrogênio vaginal em baixa dose é o tratamento com a base de evidência mais sólida, reduz a recorrência de infecção urinária, não se associou a câncer de mama, pode ser considerado após câncer de mama em decisão compartilhada com a equipe oncológica e não exige vigilância endometrial apenas por seu uso[1099]. Sua absorção sistêmica é mínima e os níveis séricos permanecem na faixa da pós-menopausa, sem necessidade de associar progestagênio; mulheres com risco aumentado de câncer de endométrio, como as com obesidade ou diabetes, podem justificar vigilância endometrial individualizada[1100].

15.13 Testosterona em mulheres

A testosterona não tem indicação no tratamento da obesidade ou da composição corporal em mulheres, como estabelece o capítulo 11. O consenso global de 2019, assinado por sociedades de endocrinologia, menopausa e medicina sexual, reconhece uma única indicação baseada em evidência: o transtorno do desejo sexual hipoativo na pós-menopausa, após avaliação adequada, com formulação transdérmica e alvo em concentrações fisiológicas da pré-menopausa[1101]. A ressalva evita que a recomendação contra o uso metabólico seja lida como contraindicação absoluta.

15.14 Limitações da evidência

- Nenhum estudo avaliou a eficácia de pílula, adesivo ou anel por faixa de IMC acima de 35 kg/m².
- A interação da tirzepatida com o contraceptivo oral foi estudada com dose única de 5 mg; não há dados em estado de equilíbrio com 10 e 15 mg, nem com desfecho de ovulação ou gestação.
- Não há estudo farmacocinético dos progestagênios usados em terapia hormonal ou em doenças ginecológicas durante o uso de incretinas.
- O sangramento uterino associado às incretinas não tem estudo de incidência nem de mecanismo.
- Os dados de gestação com tirzepatida são quase inexistentes, e os de lactação limitam-se a estudo pequeno com dose única.
- Não há ensaio randomizado de terapia hormonal associada a incretinas, e os dados de eficácia são retrospectivos.
- Os dados de tromboembolismo com terapia hormonal acima de IMC de 35 kg/m² são insuficientes.
- Há poucos dados brasileiros sobre obesidade na transição menopausal.

15.15 Síntese clínica

A mulher com obesidade precisa de um tratamento que considere a fase reprodutiva em que está. Na idade fértil, isso significa contracepção eficaz desde o início, com preferência pelos métodos de longa duração, atenção ao risco tromboembólico dos combinados e ajuste específico quando se usa tirzepatida. Significa também planejar a gestação, suspender o medicamento com antecedência e orientar com tranquilidade quem engravida em uso. Em qualquer fase, significa reconhecer que a obesidade é um dos principais fatores de risco modificáveis para câncer de endométrio e reduzir o limiar de investigação do sangramento.

Na transição menopausal, a composição corporal piora antes que o peso mude, e a perimenopausa é a janela de intervenção. A terapia hormonal indicada pelos sintomas não deve ser negada, e a via transdérmica com progestagênio de perfil favorável é a escolha na mulher com obesidade. Quando ela se associa às incretinas, pode-se preferir uma estratégia de proteção endometrial não dependente da absorção gastrointestinal, particularmente o DIU de levonorgestrel 52 mg; se ocorrer sangramento, ele deve ser investigado sem atribuição causal automática à incretina.

15.16 Recomendações do capítulo 15

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R138**
>
> É recomendado incorporar à avaliação da mulher em tratamento da obesidade a história ginecológica e reprodutiva pertinente à idade, aos sintomas, aos fatores de risco, aos medicamentos em uso e às preferências, incluindo, conforme o caso, padrão de sangramento, contracepção e planejamento reprodutivo, sinais de hiperandrogenismo, estágio reprodutivo, sintomas vasomotores e sono, terapia hormonal em uso, assoalho pélvico, função sexual e rastreamentos (Quadro 15.1), com exames complementares e encaminhamento especializado quando clinicamente indicados.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretrizes de saúde da mulher; coortes sobre obesidade e risco endometrial; estudos de contracepção e de interação medicamentosa[1003,1018,1019].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* identifica condições de risco aumentado, como o câncer de endométrio (60% a mais a cada 5 kg/m² de IMC).
- *Segurança e experiência acumulada:* sem risco.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para o princípio.
- *O que ainda não se sabe:* o impacto da avaliação ginecológica estruturada sobre desfechos clínicos no tratamento da obesidade.

> **RECOMENDAÇÃO R139**
>
> Na mulher com possibilidade de gestação em farmacoterapia para obesidade com medicamento que não deve ser utilizado na gestação, é recomendado oferecer aconselhamento e contracepção eficaz, em decisão compartilhada, com preferência pelos métodos de longa duração. A contracepção hormonal combinada deve seguir os critérios de elegibilidade (categoria 2 com

IMC de 30 a 34,9 kg/m² e categoria 3 com 35 kg/m² ou mais pelos critérios britânicos), deve ser evitada na presença de outros fatores de risco tromboembólico e, quando usada, deve preferir levonorgestrel ou noretisterona com até 30 μg de etinilestradiol.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* critérios de elegibilidade da OMS, dos Estados Unidos e do Reino Unido; estudos de risco tromboembólico por progestagênio e idade; diretrizes contraceptivas[1023–1026].
- *Convergência:* concordante quanto à cautela com o método combinado; parcialmente concordante quanto ao limiar de IMC.
- *Magnitude:* tromboembolismo com pílula combinada de 8,7 a 20,8 por 10.000 mulheres-ano conforme a idade; métodos de longa duração sem perda de eficácia com a obesidade.
- *Segurança e experiência acumulada:* métodos só de progestagênio e dispositivos intrauterinos sem aumento de tromboembolismo.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial (DIU de cobre, acetato de medroxiprogesterona); ampliado (DIU de levonorgestrel, implante).
- *Condição regulatória:* métodos aprovados.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. Os critérios de elegibilidade são concordantes, mas baseiam-se predominantemente em estudos observacionais.
- *O que ainda não se sabe:* a eficácia de pílula, adesivo e anel com IMC acima de 35 kg/m².

RECOMENDAÇÃO R140

Na mulher que usa tirzepatida e contraceptivo oral, é recomendado trocar para método não oral ou associar método de barreira por quatro semanas após o início e por quatro semanas após cada aumento de dose. Há divergência entre autoridades regulatórias quanto a essa precaução, e esta diretriz adota a abordagem mais conservadora. Com semaglutida, liraglutida, dulaglutida e exenatida, a barreira adicional não é necessária. Vômitos ou diarreia intensos durante qualquer incretina devem seguir as regras de pílula esquecida.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* estudo farmacocinético com contraceptivo oral; revisões sistemáticas de interação; orientação da FSRH; informações dos produtos no Brasil, nos Estados Unidos, na Austrália e na União Europeia[631,720,721,1019,1027–1029,1031].
- *Convergência:* parcialmente concordante: a bula brasileira e as autoridades dos Estados Unidos, do Reino Unido e da Austrália recomendam a precaução, e a informação europeia a dispensa.
- *Magnitude:* com tirzepatida, pico do etinilestradiol 59% menor e exposição total 20% a 23% menor; sem alteração relevante da exposição com as demais incretinas.
- *Segurança e experiência acumulada:* medida de baixo risco.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* coerente com a bula brasileira, com a informação do produto nos Estados Unidos e com as orientações britânica e australiana; a informação europeia não exige ajuste do contraceptivo.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a orientação.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito em estado de equilíbrio com 10 e 15 mg de tirzepatida e o impacto sobre ovulação e gestação.

RECOMENDAÇÃO R141

É recomendado suspender a semaglutida pelo menos dois meses e a tirzepatida pelo menos um mês antes de uma gestação planejada, conforme as bulas brasileiras e as informações europeias dos produtos, em razão da meia-vida de cada fármaco. Diante de exposição inadvertida no início da gestação, o medicamento deve ser suspenso e o pré-natal seguido como habitual, sem que a exposição, isoladamente, justifique interrupção ou rastreamento adicional. Na amamentação, os medicamentos para obesidade não são recomendados de rotina, e a decisão deve ser individualizada por medicamento: as bulas brasileira e europeia da semaglutida orientam não usar, e a bula brasileira da tirzepatida admite o uso quando o benefício potencial para a mãe justificar o risco para o lactente.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* informações dos produtos; coortes multinacionais; revisão sistemática e metanálise; dados de concentração no leite materno[625–627,720,721,1020,1032,1045–1047].
- *Convergência:* concordante quanto à ausência de aumento consistente de malformações maiores; discordante quanto aos desfechos maternos após uso preconcepcional.
- *Magnitude:* malformação maior: risco relativo ajustado de 0,95 (0,72 a 1,26) e razão de chances de 1,08 (0,86 a 1,37).
- *Segurança e experiência acumulada:* interrupção voluntária aumentada por insegurança do aconselhamento, sem aumento de perda gestacional.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não devem ser utilizados durante a gestação, com classificação regulatória que varia conforme o produto e a jurisdição; intervalos de suspensão antes da gestação e orientação sobre amamentação definidos pelas informações de cada produto.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a segurança da tirzepatida na gestação, a segurança do uso repetido durante a amamentação e o neurodesenvolvimento das crianças expostas.

RECOMENDAÇÃO R142

Na SOMP com obesidade, as terapias baseadas em incretinas podem ser consideradas segundo as indicações gerais do capítulo 10, para benefício ponderal e metabólico, com contracepção eficaz quando houver possibilidade de gestação. Não devem ser usadas como tratamento de infertilidade fora de pesquisa.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados pequenos; metanálises; diretriz internacional de 2023[188,1022,1032–1034].
- *Convergência:* parcialmente concordante.
- *Magnitude:* redução do peso, da cintura e da resistência insulínica; melhora da regularidade menstrual e da ovulação; efeito inconsistente sobre os androgênios; aumento da gestação espontânea com certeza baixa.
- *Segurança e experiência acumulada:* perfil da classe; gestação não planejada pela restauração ovulatória.
- *Acesso e custo:* cuidado avançado.
- *Condição regulatória:* uso na SOMP fora da bula; tirzepatida sem ensaio na SOMP.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada para o benefício metabólico; limitada para fertilidade.

- *O que ainda não se sabe:* o efeito sobre nascidos vivos e a comparação com o letrozol.

RECOMENDAÇÃO R143

Na mulher com obesidade e sangramento uterino anormal na pré-menopausa ou na perimenopausa, o limiar para amostragem endometrial deve ser baixo, em especial com idade de 45 anos ou mais, peso de 90 kg ou mais, anovulação crônica ou falha do tratamento. A anovulação crônica deve receber proteção endometrial com progestagênio, preferencialmente o DIU de levonorgestrel 52 mg.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* coortes de sangramento anormal; metanálises de obesidade e câncer de endométrio; revisões de tratamento[1018,1048,1050,1051].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* número necessário a investigar de 8 com peso de 90 kg ou mais e de 5 quando somado à idade de 45 anos ou mais.
- *Segurança e experiência acumulada:* amostragem endometrial de baixo risco.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o limiar ideal de IMC para amostragem sistemática.

RECOMENDAÇÃO R144

Na mulher com obesidade e sangramento na pós-menopausa, é recomendada ultrassonografia transvaginal associada a biópsia endometrial, independentemente da espessura. A visualização incompleta do endométrio indica biópsia ou histeroscopia.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* atualização do ACOG de 2026; consenso da ISUOG de 2026; metanálise de espessura endometrial[1052–1054].
- *Convergência:* parcialmente concordante: a ISUOG mantém o limiar de 4 mm quando a visualização é completa.
- *Magnitude:* sensibilidade de 95% e especificidade de 45% para o limiar de 4 mm; a obesidade dificulta a visualização completa do endométrio.
- *Segurança e experiência acumulada:* biópsia de baixo risco.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o desempenho da ultrassonografia transvaginal estratificado por IMC.

RECOMENDAÇÃO R145

Se ocorrer sangramento uterino durante o uso de terapias baseadas em incretinas, ele não deve ser automaticamente atribuído ao medicamento e deve ser investigado segundo a fase reprodutiva e os fatores de risco da mulher. Em usuárias de terapia hormonal ou de DIU hormonal, a possibilidade de sangramento pode ser mencionada no aconselhamento, sem que se presuma relação causal.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* estudo farmacocinético com contraceptivo oral; revisão geradora de hipóteses; orientação da British Menopause Society; experiência clínica documentada[1029,1030,1055].
- *Convergência:* não se aplica: não há estudos clínicos diretos.
- *Magnitude:* não estimada.
- *Segurança e experiência acumulada:* a investigação segue as diretrizes de sangramento.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* limitada. Recomendação fundamentada predominantemente em julgamento do grupo elaborador.
- *O que ainda não se sabe:* a incidência, o mecanismo e a influência do tipo e da via do progestagênio.

RECOMENDAÇÃO R146

A perimenopausa deve ser considerada janela de intervenção, com avaliação da cintura e, quando disponível, da composição corporal, do perfil lipídico e glicêmico, dos sintomas vasomotores e do sono. A insônia crônica deve ser tratada primeiro com intervenções não farmacológicas, em especial a terapia cognitivo-comportamental para insônia.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* coortes longitudinais ancoradas na última menstruação; metanálises de composição corporal e de tratamento da insônia[300,1058,1059,1068].
- *Convergência:* concordante quanto à piora da composição corporal e do perfil metabólico na transição.
- *Magnitude:* a taxa de ganho de massa gorda praticamente dobra e a massa magra passa a diminuir na transição; cintura 4,6 cm maior na pós-menopausa.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem risco.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* se a intervenção na perimenopausa reduz desfechos cardiovasculares.

RECOMENDAÇÃO R147

Quando a terapia hormonal da menopausa for indicada na mulher com obesidade, é recomendado preferir o estradiol transdérmico, associado à progesterona micronizada ou à didrogesterona quando houver útero, e evitar o estrogênio oral com IMC acima de 30 kg/m² ou outros fatores de risco tromboembólico, bem como os progestagênios derivados do norpregnano. A dose de progestagênio deve garantir a proteção endometrial, considerando o DIU de levonorgestrel 52 mg ou a progesterona micronizada em dose maior.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* estudos de caso-controle e coortes (ESTHER, E3N, QResearch e CPRD); critérios de elegibilidade de 2022; diretrizes da IMS e da ESE de 2025; diretriz britânica de 2024[1056,1072–1076,1078].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* com IMC acima de 30 kg/m², razão de chances de tromboembolismo de 1,65 com terapia oral, sem aumento significativo com a transdérmica.

- *Segurança e experiência acumulada:* estradiol transdérmico sem aumento de tromboembolismo nas populações estudadas.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* aprovados; progesterona micronizada em dose maior e DIU de levonorgestrel para proteção endometrial com usos fora da bula em alguns cenários.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada para a via, com convergência concordante de estudos observacionais e diretrizes; moderada para o progestagênio.
- *O que ainda não se sabe:* o risco com IMC acima de 35 kg/m² e a dose ideal de progestagênio na obesidade.

RECOMENDAÇÃO R148

Na mulher em terapia hormonal que inicia semaglutida ou tirzepatida, deve ser considerado manter ou adotar o estrogênio por via transdérmica e, para a proteção endometrial, preferir uma estratégia não dependente da absorção gastrointestinal, particularmente o DIU de levonorgestrel 52 mg. Quando o progestagênio ou a progesterona por via oral for mantido, pode ser considerado ajuste temporário da dose, conforme a orientação pragmática da British Menopause Society, reconhecendo-se a ausência de estudos clínicos diretos. A terapia hormonal indicada não deve ser suspensa por causa da incretina.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado (estrogênio transdérmico e proteção endometrial não dependente da absorção gastrointestinal); Pode ser considerado (ajuste temporário da dose do progestagênio ou da progesterona por via oral).
- *Bases de sustentação:* orientação da British Menopause Society de 2025, de natureza pragmática e baseada em opinião de especialistas; estudo farmacocinético com contraceptivo; revisão geradora de hipóteses; coortes retrospectivas de eficácia[857,1029,1030,1055,1081].
- *Convergência:* parcialmente concordante.
- *Magnitude:* não estimada para a proteção endometrial; perda de peso maior com terapia hormonal em coortes retrospectivas (19,2% contra 14,0% com tirzepatida).
- *Segurança e experiência acumulada:* DIU de levonorgestrel com eficácia independente do trato digestivo.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* ajuste de dose do progestagênio, progesterona vaginal e DIU de levonorgestrel para proteção endometrial com usos fora da bula em alguns cenários.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* limitada. Recomendação fundamentada predominantemente em julgamento do grupo elaborador.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito das incretinas sobre a exposição aos progestagênios da terapia hormonal e sobre o risco endometrial.

RECOMENDAÇÃO R149

No sangramento não programado em terapia hormonal, segundo a estratificação da diretriz britânica conjunta, o IMC de 40 kg/m² ou mais deve ser tratado como fator maior, com avaliação endometrial sem período de ajuste, e o IMC de 30 a 39 kg/m² como fator menor. Endométrio de até 4 mm na terapia contínua ou de até 7 mm na sequencial, totalmente visualizado, permite tranquilizar. Na mulher com IMC de 30 kg/m² ou mais, o ajuste deve preferir o DIU de levonorgestrel 52 mg ou a progesterona micronizada em dose maior, sem troca para estrogênio oral.

- *Força da orientação:* Recomendado.

- *Bases de sustentação:* diretriz britânica conjunta de 2024; recomendações da IMS de 2025[1056,1076].
- *Convergência:* concordante quanto à estratificação; parcialmente concordante quanto ao número de fatores menores e ao limiar na terapia sequencial.
- *Magnitude:* IMC de 40 kg/m² ou mais associado a risco cerca de dez vezes maior de câncer de endométrio.
- *Segurança e experiência acumulada:* evita tanto a investigação tardia quanto a desnecessária.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada (consenso de especialistas com base em coortes).
- *O que ainda não se sabe:* se a progesterona em dose maior com estrogênio em dose menor reduz o risco endometrial na obesidade.

RECOMENDAÇÃO R150

Na mulher na pós-menopausa em perda de peso, especialmente com terapias de alta eficácia, é recomendado associar treinamento resistido e ingestão proteica adequada (capítulo 6), evitar restrição calórica intensa e monitorar força e função. A dose do medicamento deve ser revista quando a ingestão alimentar se mantiver muito reduzida de forma persistente.

- *Força da orientação:* Recomendado (exercício e proteína); Deve ser considerado (monitorização e revisão de dose).
- *Bases de sustentação:* consenso EASO, EFAD e ECPO de 2026; subestudos com densitometria; ensaio randomizado de treinamento resistido em pós-menopausa[303,841,1087,1092].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* massa magra de cerca de um quarto do peso perdido com tirzepatida; redução da gordura visceral com treinamento resistido sem mudança de peso.
- *Segurança e experiência acumulada:* intervenções de baixo risco.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito dessas medidas sobre fraturas e funcionalidade em mulheres em uso de incretinas.

RECOMENDAÇÃO R151

Pode ser considerado avaliar a função sexual antes e durante a farmacoterapia da obesidade, com instrumento validado. A testosterona transdérmica pode ser considerada apenas no transtorno do desejo sexual hipoativo na pós-menopausa, após avaliação adequada, e não deve ser usada com finalidade de perda de peso ou de mudança da composição corporal.

- *Força da orientação:* Pode ser considerado (avaliação e testosterona no transtorno do desejo); Não recomendado (testosterona para peso).
- *Bases de sustentação:* consenso global de 2019; revisão sobre intervenções de perda de peso e função sexual[1002,1101].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* benefício da testosterona restrito ao transtorno do desejo sexual hipoativo.
- *Segurança e experiência acumulada:* efeitos androgênicos dose-dependentes.

- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* sem formulação feminina de testosterona registrada no Brasil.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito das incretinas sobre a função sexual feminina em estudos controlados.

RECOMENDAÇÃO R152

Na mulher na transição menopausal e na pós-menopausa, é recomendado avaliar a circunferência da cintura e, quando disponível, a composição corporal independentemente do IMC, reconhecendo a obesidade central com IMC normal como condição de risco cardiometabólico.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* coortes longitudinais da transição menopausal; grande coorte de mulheres na pós-menopausa com mortalidade; posicionamento científico da American Heart Association[1005,1057,1063].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* mortalidade total 31% maior com obesidade central e IMC normal, semelhante à das mulheres com obesidade e obesidade central.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada. A evidência é consistente, mas observacional.
- *O que ainda não se sabe:* se o tratamento da obesidade central com IMC normal reduz eventos clínicos.

RECOMENDAÇÃO R153

Na avaliação da mulher com obesidade, é recomendado registrar os antecedentes que modificam o risco cardiovascular, como menopausa prematura ou precoce, insuficiência ovariana prematura, pré-eclâmpsia e outras doenças hipertensivas da gestação, diabetes gestacional e SOMP, e considerá-los na estratificação do risco e na intensidade do tratamento.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretriz americana de colesterol; posicionamento científico da American Heart Association; consenso europeu de cardiologia, ginecologia e endocrinologia[208,1005,1006].
- *Convergência:* concordante para a menopausa prematura e a pré-eclâmpsia; parcialmente concordante para a SOMP, considerada marcador de risco cardiometabólico.
- *Magnitude:* risco de eventos cardiovasculares cerca de duas vezes maior após diabetes gestacional; risco aumentado de hipertensão, insuficiência cardíaca e doença coronariana após pré-eclâmpsia.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o ganho de discriminação desses antecedentes nos escores de risco aplicados à população brasileira.

RECOMENDAÇÃO R154

Na mulher na peri e na pós-menopausa, o tratamento da obesidade deve seguir os critérios gerais de indicação desta diretriz, com o objetivo de reduzir a adiposidade visceral e o risco cardiometabólico preservando músculo, força, osso, função e qualidade de vida. A farmacoterapia de alta eficácia deve ser associada a treinamento resistido, ingestão proteica adequada e monitorização da composição corporal, da força e do risco de fratura, e a terapia hormonal não deve ser iniciada com a finalidade de potencializar a perda de peso.

- *Força da orientação:* Recomendado (critérios gerais de indicação, treinamento resistido e ingestão proteica adequada); Deve ser considerado (monitorização específica da composição corporal, da força e do risco de fratura).
- *Bases de sustentação:* posicionamento de especialistas da Sociedade Espanhola de Menopausa de 2026; ensaios e subestudos com composição corporal; estudos sobre perda de peso e osso; coortes retrospectivas de terapia hormonal com incretinas[303,857,1081,1086–1089].
- *Convergência:* concordante quanto aos objetivos; evidência específica na menopausa limitada.
- *Magnitude:* massa magra de cerca de um quarto do peso perdido com tirzepatida; aumento de fraturas de fragilidade com perda de peso intencional em ensaio de longo prazo.
- *Segurança e experiência acumulada:* exige vigilância de músculo e osso nas grandes perdas de peso.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* indicações conforme a bula de cada fármaco.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada para o princípio; limitada para as estratégias específicas de monitorização.
- *O que ainda não se sabe:* a eficácia e a segurança das terapias de alta eficácia em ensaios dedicados à pós-menopausa, com desfechos de fratura e de funcionalidade.

RECOMENDAÇÃO R155

Na insuficiência ovariana prematura e na menopausa precoce, a terapia hormonal deve ser considerada até a idade habitual da menopausa, por indicação própria de reposição, e não como tratamento da obesidade; na mulher com obesidade, deve ser preferida a via transdérmica, e devem ser monitorados ao menos anualmente a pressão arterial, o peso e a circunferência da cintura.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretriz internacional de insuficiência ovariana prematura; estudos de tromboembolismo por via de administração[1064,1072,1074].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* sem terapia hormonal, redução da expectativa de vida, principalmente por doença cardiovascular, e redução da densidade mineral óssea.
- *Segurança e experiência acumulada:* reposição em doses fisiológicas; via transdérmica com menor risco tromboembólico.
- *Acesso e custo:* cuidado ampliado.
- *Condição regulatória:* indicação aprovada para a reposição hormonal.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada para a indicação; moderada para a via na obesidade.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito da reposição sobre a composição corporal e o risco cardiometabólico na mulher com insuficiência ovariana prematura e obesidade.

RECOMENDAÇÃO R156

Na mulher em idade reprodutiva com obesidade, o planejamento reprodutivo deve integrar o tratamento: a perda de peso antes da concepção deve ser individualizada, sem adiar indefinidamente o tratamento de infertilidade; o ganho de peso gestacional deve ser acompanhado segundo o IMC pré-gestacional, por referências apropriadas à população (no Brasil, as curvas brasileiras descritas no texto); e o pós-parto deve incluir intervenção sobre alimentação e atividade física com automonitoramento.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaio randomizado em mulheres inférteis; metanálise de ganho de peso gestacional; metanálise de intervenções no pós-parto; recomendações americanas e curvas brasileiras de ganho de peso gestacional[1037–1041].
- *Convergência:* concordante quanto à associação entre ganho de peso gestacional inadequado e desfechos adversos; não uniforme quanto ao benefício da perda de peso pré-concepcional sobre os nascidos vivos.
- *Magnitude:* ganho acima das recomendações em 47% das gestantes, associado a recém-nascido grande para a idade gestacional (razão de chances de 1,85); redução de 3,2 kg com dieta e atividade física no pós-parto.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial no pré-natal.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para o acompanhamento gestacional e o pós-parto; moderada para a perda de peso pré-concepcional.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito das terapias de alta eficácia antes da concepção sobre os desfechos gestacionais.

CAPÍTULO 16

OBESIDADE, CÂNCER E SAÚDE ONCOLÓGICA

16.1 O lugar da oncologia nesta diretriz

A obesidade é um dos principais fatores de risco modificáveis para câncer. A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer reconheceu evidência suficiente de que a ausência de excesso de gordura corporal reduz o risco de 13 localizações de câncer[543], e o relatório do World Cancer Research Fund e do American Institute for Cancer Research classificou a maior gordura corporal como causa convincente ou provável de diversos cânceres[1102,1103]. Metanálise de 2026, com 226 estudos prospectivos e cerca de 1,5 milhão de casos, ampliou esse conjunto: o IMC associou-se positivamente a 19 tipos de câncer, com novas associações positivas com leucemia, linfoma não Hodgkin, bexiga e glioma, associações inversas com câncer de mama na pré-menopausa e com câncer de pulmão e carcinoma epidermoide de esôfago em pessoas que nunca fumaram, e associações semelhantes com a circunferência da cintura; os estudos de randomização mendeliana foram, em geral, concordantes com os dados observacionais[1104,1105]. A American Society of Clinical Oncology reconheceu a obesidade como prioridade da oncologia e convocou os oncologistas a assumir papel ativo na abordagem do peso de seus pacientes[1106].

Posições das organizações internacionais de prevenção do câncer. O World Cancer Research Fund recomenda manter o peso dentro da faixa saudável e evitar o ganho de peso na vida adulta[1102]; a American Cancer Society recomenda o mesmo, associado a 150 a 300 minutos semanais de atividade moderada ou 75 a 150 minutos de atividade vigorosa[1107]; e a 5ª edição do Código Europeu Contra o Câncer, de 2026, recomenda tomar medidas para evitar ou manejar o sobrepeso e a obesidade e propõe, entre as políticas públicas, intervenções de manejo do peso acessíveis e economicamente viáveis para toda a população[1108,1109].

Este capítulo trata da obesidade como fator de risco oncológico, do efeito do tratamento da obesidade sobre esse risco, da segurança oncológica das terapias para obesidade, do rastreamento do câncer na pessoa com obesidade e, sobretudo, do cuidado da pessoa com obesidade que vive com câncer ou que sobreviveu a ele. Não é uma diretriz de oncologia: o diagnóstico, o estadiamento e o tratamento do câncer seguem as diretrizes oncológicas, e as decisões sobre o tratamento da obesidade na pessoa com câncer devem ser compartilhadas com a equipe oncológica. Os temas específicos da mulher, como o endométrio e a mama, estão aprofundados no capítulo 15 e aqui são retomados apenas no que se refere ao conjunto da oncologia.

16.2 Obesidade como fator de risco para câncer

Evidência e magnitude. O grupo de trabalho da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, com 21 especialistas, revisou mais de mil estudos epidemiológicos e identificou 13 localizações com evidência suficiente de associação com o excesso de gordura corporal (Quadro 16.1)[543]. O risco relativo variou de cerca de 1,1, no câncer de mama na pós-menopausa, no ovário e na tireoide, a 4,8 no adenocarcinoma de esôfago e 7,1 no câncer do corpo do útero, na categoria mais alta de IMC em comparação com o IMC normal[543]. O relatório do World Cancer Research Fund classificou a maior gordura corporal como causa convincente de sete cânceres (adenocarcinoma de esôfago, pâncreas, fígado, colorreto, mama na pós-menopausa, rim e endométrio) e como causa provável dos cânceres de boca, faringe e laringe, cárdia gástrica, vesícula biliar, ovário e próstata avançado[1102,1103,1110]. A obesidade associa-se também ao câncer colorretal de início precoce: em coorte de mulheres, a obesidade associou-se a risco quase duas vezes maior de câncer colorretal antes dos 50 anos (risco relativo de 1,93; 1,15 a 3,25)[1111].

Quadro 16.1. Localizações de câncer com evidência suficiente de associação com o excesso de gordura corporal, segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer[543]

Localização	Risco relativo (categoria mais alta de IMC versus IMC normal)
Adenocarcinoma de esôfago	4,8 (3,0 a 7,7)
Cárdia gástrica	1,8 (1,3 a 2,5)
Cólon e reto	1,3 (1,3 a 1,4)
Fígado	1,8 (1,6 a 2,1)
Vesícula biliar	1,3 (1,2 a 1,4)
Pâncreas	1,5 (1,2 a 1,8)
Mama na pós-menopausa	1,1 (1,1 a 1,2) por 5 kg/m²
Corpo do útero (endométrio)	7,1 (6,3 a 8,1)
Ovário	1,1 (1,1 a 1,2)
Rim (células renais)	1,8 (1,7 a 1,9)
Meningioma	1,5 (1,3 a 1,8)
Tireoide	1,1 (1,0 a 1,1) por 5 kg/m²
Mieloma múltiplo	1,5 (1,2 a 2,0)

Carga atribuível. Em escala mundial, o IMC elevado respondeu por cerca de 3,6% a 3,9% dos casos novos de câncer em 2012, com proporção maior nas mulheres (5,4%) do que nos homens (1,9%)[1112,1113]. Nos Estados Unidos, o excesso de peso respondeu por 7,6% dos casos e 7,3% das mortes por câncer em adultos em 2019, sendo o segundo fator de risco modificável, depois do tabagismo[1114]. No Canadá, o excesso de peso associou-se a 7,2% dos cânceres incidentes em 2015, com projeção de se tornar a segunda causa evitável de câncer, depois do tabaco[1115]; na Europa, a fração atribuível é estimada entre 3,6% e 7%[1109]. No Brasil, estimou-se que cerca de 15 mil casos de câncer por ano, ou 3,8% do total, eram atribuíveis ao IMC elevado, com projeção de aumento para cerca de 4,6% dos casos novos em 2025, acompanhando o crescimento do excesso de peso no país[1116].

Mecanismos. Os mecanismos propostos incluem a hiperinsulinemia e a resistência à insulina, com aumento da sinalização do eixo do fator de crescimento semelhante à insulina; a produção periférica de estrogênio pela aromatase do tecido adiposo, principal fonte de estrogênio na pós-menopausa; a inflamação crônica de baixo grau, com aumento de citocinas pró-inflamatórias; e alterações nas adipocinas, como a leptina[1102,1103]. Esses mecanismos são biologicamente plausíveis e consistentes com a evidência epidemiológica, mas não estão estabelecidos para cada localização e não devem ser apresentados como demonstração causal individual.

16.3 Adiposidade, composição corporal e limites do IMC

O IMC é marcador imperfeito da adiposidade também na oncologia. Pessoas com IMC elevado podem ter perda muscular importante, condição denominada obesidade sarcopênica, que permanece oculta quando se avalia apenas o peso[1117,1118]. Em pacientes com tumores sólidos dos tratos respiratório e gastrointestinal, a obesidade sarcopênica foi preditor independente de pior sobrevida (razão de risco de 4,2; IC 95% 2,4 a 7,2), e a massa magra correlacionou-se mal com a superfície corporal usada para calcular as doses de quimioterapia[1117]. Em metanálise de 26 estudos de cirurgia oncológica gastrointestinal, a obesidade sarcopênica associou-se a pior sobrevida global (razão de risco de 1,73; 1,46 a 2,06) e livre de doença (1,41; 1,20 a 1,66)[1119].

Essa limitação explica parte do chamado paradoxo da obesidade: em metanálise de 203 estudos com mais de 6 milhões de pacientes, a obesidade associou-se, no conjunto, a pior sobrevida global (razão de risco de 1,14; 1,09 a 1,19), mas a melhor sobrevida em alguns tumores, como pulmão, carcinoma de células renais e melanoma, achado provavelmente relacionado à imprecisão do IMC, à caquexia e à causalidade reversa[1120]. A avaliação da composição corporal e da massa muscular é, portanto, especialmente relevante na pessoa com câncer, conforme os princípios do capítulo 4.

Obesidade e imunoterapia. Em metanálise de estudos retrospectivos com pacientes tratados com inibidores de checkpoint imunológico, a obesidade associou-se a maior sobrevida global (razão de risco de 0,66; 0,57 a 0,76) e livre de progressão, sobretudo em câncer de pulmão não pequenas células, melanoma e câncer renal[1121]. Estudos experimentais sugerem que a obesidade aumenta a exaustão das células T, mas torna os tumores mais responsivos ao bloqueio de PD-1[1122]. Os próprios autores ressaltam o desenho retrospectivo, a heterogeneidade dos pontos de corte e a possível inclusão de pacientes caquéticos no grupo de referência; esse achado não justifica manter ou induzir obesidade e não deve retardar o tratamento da obesidade quando indicado.

16.4 Perda de peso intencional e risco de câncer

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer considerou que a evidência em animais e os mecanismos sustentam um efeito preventivo da perda de peso intencional, mas que essa evidência em humanos ainda não está estabelecida[543]. Os dados disponíveis são observacionais ou de ensaios não desenhados para desfechos oncológicos:

- **Women's Health Initiative:** entre 58.667 mulheres na pós-menopausa, a perda de peso intencional de pelo menos 5% associou-se a menor risco de cânceres relacionados à obesidade (razão de risco de 0,88; 0,80 a 0,98) e de câncer de endométrio (0,61; 0,42 a 0,88), sem associação com a perda de peso não intencional[1123].
- **Look AHEAD:** no único ensaio randomizado de intervenção no estilo de vida com análise de câncer, a incidência de cânceres relacionados à obesidade foi 16% menor com a intervenção intensiva em 11 anos, sem significância estatística (razão de risco de 0,84; 0,68 a 1,04), em análise reconhecidamente com poder insuficiente[1124].

A redução do risco oncológico é, portanto, benefício plausível do tratamento da obesidade, mas ainda não demonstrado em ensaios randomizados para as intervenções não cirúrgicas.

16.5 Cirurgia metabólica e bariátrica e câncer

A evidência mais consistente de redução do risco de câncer com a perda de peso provém da cirurgia metabólica e bariátrica, embora seja observacional:

- **Swedish Obese Subjects:** em 10,9 anos de seguimento mediano, a cirurgia associou-se a menor incidência de câncer (razão de risco de 0,67; 0,53 a 0,85), com efeito restrito às mulheres (0,58; 0,44 a 0,77) e ausente nos homens (0,97; 0,62 a 1,52)[280].
- **Coorte multicêntrica americana:** entre 22.198 operados e 66.427 controles pareados, a cirurgia associou-se a menor risco de qualquer câncer (0,67; 0,60 a 0,74) e de cânceres associados à obesidade (0,59; 0,51 a 0,69), incluindo mama na pós-menopausa, endométrio, cólon e pâncreas[1125].
- **SPLENDID:** em coorte pareada com 5.053 operados e 25.265 controles, a cirurgia associou-se a menor incidência dos 13 cânceres associados à obesidade (0,68; 0,53 a 0,87) e a menor mortalidade por câncer (0,52; 0,31 a 0,88) em seguimento mediano de 6,1 anos[281].
- **Metanálise de 2023:** em 32 estudos, a cirurgia associou-se a menor risco de câncer total (risco relativo de 0,62; 0,46 a 0,84), de cânceres relacionados à obesidade (0,59; 0,39 a 0,90) e de mortalidade por câncer (0,51; 0,42 a 0,62), sem redução significativa para esôfago, estômago, tireoide, rim, próstata e mieloma[1126].

Esses estudos são observacionais e sujeitos a viés de seleção, mas a consistência entre coortes independentes, a relação com a magnitude da perda de peso e a plausibilidade biológica reforçam a interpretação de benefício. Os sinais isolados de aumento de neoplasias do esôfago e da cárdia gástrica após a cirurgia, observados em algumas coortes com intervalos de confiança muito amplos, não foram confirmados de forma consistente e devem ser monitorados[1127]. A cirurgia não deve ser indicada com a finalidade exclusiva de prevenção oncológica; o benefício oncológico potencial integra a avaliação

global da indicação (capítulo 13).

16.6 Terapias baseadas em incretinas e câncer

O que os ensaios randomizados mostram. Nenhum ensaio randomizado demonstrou que os agonistas do receptor de GLP-1 ou a tirzepatida previnam câncer: os ensaios não foram desenhados para desfechos oncológicos e têm seguimento curto. A metanálise de 2026 de 48 ensaios controlados por placebo, com 94.245 participantes e incluindo semaglutida e tirzepatida, concluiu que essas terapias têm pouco ou nenhum efeito sobre o risco de cânceres relacionados à obesidade, com razões de chances de 1,37 (0,82 a 2,31) para tireoide, 0,84 (0,53 a 1,35) para pâncreas, 0,95 (0,60 a 1,49) para mama e 1,12 (0,78 a 1,60) para rim, com certeza moderada[1128]. Outra metanálise de 50 ensaios com duração de pelo menos 52 semanas não encontrou aumento do câncer total (razão de chances de 1,05; 0,98 a 1,13)[1129].

Tireoide. As metanálises de ensaios mostraram sinal pequeno e frágil de aumento de câncer de tireoide, com razão de chances de 1,52 (1,01 a 2,29) e número necessário para causar dano em cinco anos superior a 1.300, provavelmente influenciado pelo maior diagnóstico de tumores pequenos[735,1129]. Em estudo caso-controle francês, o uso por um a três anos associou-se a maior risco de câncer de tireoide (razão de risco de 1,58; 1,27 a 1,95)[733], enquanto a grande coorte escandinava, com 145.410 usuários, não encontrou aumento (0,93; 0,66 a 1,31)[734]. A contraindicação em pessoas com história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 permanece, e a dosagem rotineira de calcitonina ou a ultrassonografia de tireoide não são recomendadas apenas pelo uso desses fármacos (10.29).

Pâncreas. Em coorte com 543.595 adultos com diabetes tipo 2, os agonistas do receptor de GLP-1 não aumentaram o risco de câncer de pâncreas em até sete anos de seguimento[1130], e a metanálise de ensaios não mostrou aumento[1128].

Estudos observacionais. Coortes de grande porte associaram o uso dessas terapias a menor incidência de cânceres associados à obesidade em comparação com insulina, inibidores da DPP-4 ou aconselhamento de dieta e exercício[1127,1131,1132]. Em comparação com a metformina, entretanto, não houve redução, e houve aumento do câncer renal (razão de risco de 1,54; 1,27 a 1,87)[1131]. Esses achados estão sujeitos a confusão residual, viés de indicação e viés de detecção, e o seguimento curto torna implausível um efeito preventivo direto em tão pouco tempo.

Em emulação de ensaio-alvo com 86.632 adultos com sobrepeso ou obesidade, o uso de agonistas do receptor de GLP-1 associou-se a menor incidência de 14 cânceres associados à obesidade (razão de risco de 0,83; 0,76 a 0,91), com sinal não significativo de aumento do câncer renal (1,38; 0,99 a 1,93)[1133].

Posição do World Cancer Research Fund (2026). Em posicionamento específico, o World Cancer Research Fund concluiu que a evidência sobre a prevenção do câncer com os medicamentos relacionados ao GLP-1 é promissora, mas inconclusiva; que a evidência em sobreviventes é limitada e predominantemente observacional; que a evidência atual não sustenta seu uso para prevenir câncer nem para melhorar os desfechos do tratamento oncológico; e que esses medicamentos podem ser ferramenta de manejo do peso, complementar, e não substitutiva, da alimentação, da atividade física e das políticas populacionais, com atenção à perda de massa muscular e óssea, à redução do apetite, aos efeitos gastrointestinais e à recuperação do peso após a suspensão[1134].

Interpretação. O conjunto da evidência não mostra aumento do risco de câncer em geral com as terapias baseadas em incretinas e não sustenta sua indicação com finalidade de prevenção oncológica. A eventual redução do risco a longo prazo, mediada pela perda de peso e pela melhora metabólica, é hipótese plausível que exige ensaios dedicados.

16.7 Rastreamento de câncer na pessoa com obesidade

A obesidade, isoladamente, não justifica rastreamento oncológico adicional ou diferenciado; os programas de rastreamento devem seguir as recomendações por idade e risco (capítulo 4). A

pessoa com obesidade, entretanto, participa menos desses programas. Em metanálise, mulheres com obesidade grau III tiveram menor chance de mamografia nos dois anos anteriores (razão de chances de 0,79; 0,68 a 0,92)[1135], e a menor adesão ao rastreamento do colo do útero com o aumento do tamanho corporal foi a associação mais consistente em revisão sistemática[1136]. Em coorte nacional dinamarquesa com 342.526 mulheres, as com obesidade participaram menos do rastreamento cervical (79,3% contra 85,8%) e tiveram mais esfregaços insatisfatórios (2,4% contra 1,7%)[1137].

As barreiras incluem o estigma, experiências prévias negativas, a inadequação de equipamentos, como macas e espéculos, e dificuldades técnicas de exame. O médico que acompanha a pessoa com obesidade deve verificar ativamente a adesão aos rastreamentos indicados, e os serviços devem dispor de equipamentos adequados, como parte do combate ao estigma descrito no capítulo 2.

16.8 A pessoa com obesidade em tratamento oncológico

Perda de peso planejada não é o mesmo que perda de peso pelo câncer. É essencial distinguir o emagrecimento terapêutico planejado da perda de peso involuntária associada ao câncer, à caquexia e à desnutrição. Um peso elevado não exclui desnutrição nem perda muscular: pelos critérios de consenso internacional, a desnutrição é diagnosticada pela combinação de um critério fenotípico, como a perda de peso ou a redução da massa muscular, e de um critério etiológico, como a redução da ingestão ou a inflamação, o que permite o diagnóstico em pessoas com IMC elevado[1138].

Avaliação e conduta nutricional. A diretriz europeia de nutrição no câncer recomenda avaliar regularmente, desde o diagnóstico, a ingestão alimentar, a variação do peso e o IMC e, quando a triagem estiver alterada, a massa muscular, o desempenho físico e a inflamação; propõe aporte energético de 25 a 30 kcal/kg por dia e proteína acima de 1 g/kg por dia e, se possível, até 1,5 g/kg por dia, além da manutenção ou do aumento da atividade física, com exercício resistido associado ao aeróbico[1139].

Caquexia e obesidade sarcopênica. A diretriz da European Society for Medical Oncology sobre caquexia reconhece que a baixa massa muscular pode coexistir com a obesidade, recomenda rastreamento regular do estado nutricional e da composição corporal, aporte energético de 25 a 30 kcal/kg por dia, proteína de pelo menos 1,2 g/kg por dia e exercício resistido e aeróbico estruturado[1140]. A Associação Europeia para o Estudo da Obesidade recomenda planos nutricionais individualizados para pessoas com obesidade e câncer, com atenção às deficiências de micronutrientes, e considera limitadas e inconsistentes as evidências sobre estratégias dietéticas específicas[1141].

Dose de quimioterapia na obesidade. A American Society of Clinical Oncology recomenda que a quimioterapia na pessoa com obesidade seja calculada pelo peso corporal real, com dose plena, especialmente quando o objetivo é curativo, sem limitação arbitrária da superfície corporal e sem reduções empíricas da dose; as toxicidades devem ser manejadas como nas demais pessoas[1142,1143].

Terapias baseadas em incretinas durante o tratamento oncológico. Não há posicionamento das sociedades de oncologia sobre o uso dessas terapias durante a quimioterapia ou a radioterapia. A perda de massa magra, a redução do apetite e os efeitos gastrointestinais podem somar-se aos do tratamento oncológico, e recomenda-se rastreamento nutricional, exercício resistido e monitoramento da composição corporal quando seu uso for considerado[1134,1144]. O retardo do esvaziamento gástrico pode alterar a absorção de fármacos orais, o que exige vigilância com antineoplásicos orais, embora não haja estudos específicos[1145]. No período perioperatório, a orientação multissocietária norte-americana recomenda decisão compartilhada, manutenção do tratamento nas pessoas sem risco aumentado de esvaziamento gástrico retardado e, quando houver esse risco, dieta líquida nas 24 horas anteriores ou suspensão conforme as regras da anestesiologia[744].

Exercício e peso durante o tratamento. A diretriz da American Society of Clinical Oncology recomenda exercício aeróbico e resistido durante o tratamento ativo com intenção curativa e considera a evidência insuficiente para recomendar a favor ou contra a perda de peso intencional, ou intervenções para prevenir o ganho de peso, durante o tratamento ativo[1146]. Por isso, nem toda pessoa com obesidade e câncer deve entrar em déficit energético durante o tratamento: conforme a doença, o tratamento e o

estado nutricional, a preservação da massa muscular, da ingestão proteica e da capacidade funcional pode ser a prioridade, e a decisão sobre a perda de peso deve ser individualizada e compartilhada com a equipe oncológica.

16.9 Tratamentos oncológicos, peso e composição corporal

Diversos tratamentos oncológicos favorecem o ganho de peso e a piora da composição corporal, e devem ser antecipados no acompanhamento:

- **Quimioterapia no câncer de mama:** em metanálise de 25 estudos com 2.620 mulheres, o ganho médio de peso durante a quimioterapia foi de 2,7 kg, maior com esquemas mais antigos[1147].
- **Privação androgênica no câncer de próstata:** em metanálise, aumentou a gordura corporal em 7,7% e reduziu a massa magra em 2,8%[1148], e associou-se a maior risco de diabetes (razão de risco de 1,44) e de doença coronariana[1149]. O posicionamento conjunto das associações americanas de cardiologia, de câncer e de urologia reconhece o aumento da massa gorda, do LDL-colesterol e das alterações glicêmicas e recomenda considerar esse risco na decisão e no acompanhamento[1150].
- **Terapia endócrina no câncer de mama:** nos ensaios IBIS-I, IBIS-II e ATAC, o ganho de peso com tamoxifeno ou anastrozol não foi maior que com placebo ou com o comparador[1151]. O ganho de peso após o diagnóstico é frequente, mas não deve ser atribuído automaticamente à terapia endócrina nem justificar sua suspensão.
- **Exercício durante a privação androgênica:** em metanálise de 12 ensaios randomizados, o exercício aumentou a massa magra e reduziu a massa gorda em homens em privação androgênica[1152], e a diretriz americana de câncer de próstata avançado recomenda avaliar o risco de fratura e orientar cálcio, vitamina D, cessação do tabagismo e exercício com carga[1153].
- **Glicocorticoides e menopausa induzida pelo tratamento:** o uso prolongado de glicocorticoides e a insuficiência ovariana induzida pelo tratamento oncológico contribuem para o ganho de peso e a redistribuição da gordura (10.24 e capítulo 15).

O monitoramento do peso, da cintura, da composição corporal, da glicemia, dos lipídios e da pressão arterial deve fazer parte do acompanhamento dessas pessoas, com intervenção precoce.

16.10 Obesidade e prognóstico oncológico

A obesidade associa-se a pior prognóstico em diversos cânceres. Em metanálise de 82 estudos com 213.075 sobreviventes de câncer de mama, a obesidade antes do diagnóstico associou-se a maior mortalidade total (risco relativo de 1,41; 1,29 a 1,53) e por câncer de mama (1,35; 1,24 a 1,47)[1154]. No câncer colorretal, a obesidade antes do diagnóstico associou-se a maior mortalidade total (1,25; 1,14 a 1,36)[1155]. No conjunto dos cânceres, a obesidade associou-se a menor sobrevida global e câncer-específica e a maior recorrência, com as exceções discutidas na seção 16.3[1120].

16.11 Sobreviventes de câncer e tratamento da obesidade

A American Cancer Society recomenda que os sobreviventes de câncer evitem a obesidade e mantenham ou aumentem a massa muscular por meio da alimentação e da atividade física, com avaliação nutricional e de atividade física iniciada o quanto antes após o diagnóstico[1156]. O consenso internacional de exercício para sobreviventes recomenda evitar a inatividade e propõe, como referência, exercício aeróbico moderado de pelo menos 30 minutos três vezes por semana e treinamento resistido duas vezes por semana, com benefício demonstrado sobre ansiedade, sintomas depressivos, fadiga, função física e qualidade de vida[1157].

A diretriz de sobrevivência da National Comprehensive Cancer Network recomenda avaliar a saúde metabólica e a composição corporal independentemente do IMC; discutir a perda de peso intencional com IMC de 25 kg/m² ou mais e encaminhar a programas de perda de peso com IMC de 30 kg/m² ou

mais; considerar a farmacoterapia quando as intervenções comportamentais forem insuficientes, com atenção à perda de massa magra com os agonistas do receptor de GLP-1 e à importância do exercício para preservar o músculo; e considerar o encaminhamento para cirurgia bariátrica em sobreviventes apropriados[1158]. As diretrizes de sobrevivência ao câncer de mama recomendam alcançar e manter peso saudável, limitar alimentos e bebidas hipercalóricos e manter pelo menos 150 minutos semanais de atividade moderada, com treinamento de força em pelo menos dois dias por semana[1159], e a diretriz canadense de exercício para pessoas com câncer recomenda 150 minutos semanais de exercício aeróbico moderado e treinamento resistido em pelo menos dois dias, durante e após o tratamento[1160]. No câncer de endométrio, a diretriz europeia recomenda oferecer rotineiramente aconselhamento sobre atividade física, alimentação, peso saudável e cessação do tabagismo[1161], e a diretriz norte-americana recomenda aconselhamento para manejo do peso no tratamento com preservação da fertilidade[1162]; a revisão Cochrane, entretanto, não encontrou ensaios com desfechos de sobrevida suficientes e nenhum ensaio com farmacoterapia ou cirurgia nessa população[1163].

A perda de peso é viável em sobreviventes. No ensaio ENERGY, com 692 sobreviventes de câncer de mama com sobrepeso ou obesidade, a intervenção comportamental produziu perda de 6,0% contra 1,5% em 12 meses[1164], e no ensaio BWEL, com 3.180 mulheres com câncer de mama em estádio II ou III, a intervenção produziu perda de 4,7% em um ano, enquanto o grupo controle ganhou peso[1165]. Em coorte retrospectiva de 1.022 sobreviventes de câncer de mama em uso de agonistas do receptor de GLP-1, a perda de peso com semaglutida ou tirzepatida foi modesta, sem associação com a sobrevida livre de doença[1166]. Nenhum ensaio randomizado demonstrou, até a data desta diretriz, que a perda de peso intencional reduz a recorrência ou a mortalidade em sobreviventes de câncer: o ensaio LISA foi interrompido por falta de financiamento, sem poder para o desfecho de sobrevida livre de doença[1167,1168], e o desfecho primário do BWEL ainda não foi publicado[1165].

Após o término do tratamento oncológico com intenção curativa, a obesidade deve ser tratada segundo os critérios gerais desta diretriz, incluindo intervenção no estilo de vida, farmacoterapia e cirurgia quando indicadas, com a mesma ênfase na preservação da massa muscular e da função. A história de câncer não contraindica, por si só, a farmacoterapia da obesidade, ressalvadas as contraindicações específicas de cada fármaco e a coordenação com a equipe oncológica. Da mesma forma, o posicionamento da sociedade americana de cirurgia bariátrica considera que câncer prévio, recentemente tratado ou concomitante não é contraindicação absoluta à cirurgia e que não é obrigatório aguardar cinco anos livre de doença, em decisão multidisciplinar conforme o tipo de câncer, o risco de recidiva e a expectativa de vida; registra ainda que o adenocarcinoma de esôfago contraindica a cirurgia e que os procedimentos disabsortivos podem alterar a absorção de fármacos orais, como o tamoxifeno[1169].

16.12 Limitações da evidência

- A associação entre obesidade e câncer provém predominantemente de estudos observacionais.
- Não há ensaio randomizado que demonstre redução da incidência de câncer com farmacoterapia da obesidade, e a evidência com cirurgia é observacional.
- Os ensaios com terapias baseadas em incretinas têm seguimento curto para desfechos oncológicos.
- Não há ensaio randomizado que demonstre redução de recorrência ou de mortalidade com a perda de peso em sobreviventes de câncer.
- A evidência sobre o melhor momento e a melhor estratégia de tratamento da obesidade durante o tratamento oncológico ativo é insuficiente.
- Há poucos dados brasileiros sobre obesidade e câncer além das estimativas de carga atribuível.

16.13 Síntese clínica

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer reconhece evidência suficiente de associação entre o excesso de gordura corporal e 13 cânceres, e metanálises recentes ampliam esse conjunto; a prevenção

e o tratamento da obesidade integram a prevenção oncológica em nível populacional. A perda de peso associa-se a menor risco de câncer em estudos observacionais, de forma mais consistente após a cirurgia metabólica e bariátrica, mas nenhuma intervenção farmacológica para obesidade deve ser indicada com a finalidade de prevenir câncer. As terapias baseadas em incretinas não aumentaram o risco de câncer em geral nas metanálises de ensaios, respeitadas as contraindicações e advertências da bula de cada país. A pessoa com obesidade deve participar dos programas de rastreamento habituais, com redução das barreiras de acesso. Na pessoa em tratamento oncológico, o peso elevado não exclui desnutrição nem perda muscular, e a prioridade pode ser preservar a massa muscular e a função. Após o tratamento, a obesidade deve ser tratada segundo os critérios gerais desta diretriz, em coordenação com a equipe oncológica.

16.14 Recomendações do capítulo 16

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R157**
>
> É recomendado reconhecer a obesidade como fator de risco para pelo menos 13 tipos de câncer e incluir essa informação na comunicação de risco e nas estratégias de prevenção da pessoa com obesidade.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* avaliação da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer; relatório do World Cancer Research Fund; estudos de carga atribuível, incluindo estimativa brasileira[543,1102,1112,1114,1116].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* risco relativo de 1,1 a 7,1 conforme a localização; 3,6% a 3,9% dos cânceres no mundo e 3,8% no Brasil atribuíveis ao IMC elevado.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para a associação. A evidência é observacional, mas de grande magnitude, consistente entre múltiplas linhas independentes e com gradiente dose-resposta.
- *O que ainda não se sabe:* a proporção do risco que é reversível com a perda de peso para cada localização.

> **RECOMENDAÇÃO R158**
>
> A farmacoterapia e a cirurgia da obesidade não devem ser indicadas com a finalidade exclusiva de prevenção oncológica. A redução potencial do risco de câncer pode ser apresentada como benefício plausível do tratamento indicado pelos critérios gerais, mais consistente após a cirurgia metabólica e bariátrica, sem ser prometida como efeito demonstrado.

- *Força da orientação:* Não recomendado (indicação com finalidade exclusiva de prevenção oncológica).
- *Bases de sustentação:* coortes de cirurgia bariátrica e metanálise; coortes de perda de peso intencional; ensaio randomizado de estilo de vida com análise de câncer; metanálises de ensaios com incretinas; posicionamento do World Cancer Research Fund de 2026[280,281,1123–1126,1128,1134].
- *Convergência:* concordante quanto à associação observacional com a cirurgia; não demonstrada em ensaios randomizados.

- *Magnitude:* com a cirurgia, risco de câncer cerca de 30% a 40% menor em coortes; sem efeito demonstrado em ensaios de farmacoterapia.
- *Segurança e experiência acumulada:* conforme cada modalidade.
- *Acesso e custo:* não se aplica.
- *Condição regulatória:* nenhuma terapia para obesidade tem indicação aprovada para prevenção de câncer.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* se a farmacoterapia de alta eficácia reduz a incidência de câncer a longo prazo.

RECOMENDAÇÃO R159

As terapias baseadas em incretinas podem ser utilizadas segundo os critérios gerais desta diretriz, não havendo atualmente evidência de aumento do risco global de câncer, respeitadas as contraindicações e advertências da bula vigente em cada país quanto à história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Na pessoa com história de câncer, a indicação deve ser coordenada com a equipe oncológica.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de ensaios randomizados com semaglutida e tirzepatida; coortes de grande porte para tireoide e pâncreas; emulação de ensaio-alvo; orientação perioperatória multissocietária; bulas brasileiras, americanas e europeias[625–627,631,720,721,733–735,744,1128–1130,1133].
- *Convergência:* concordante quanto à ausência de aumento do câncer em geral; parcialmente concordante quanto ao câncer de tireoide.
- *Magnitude:* razão de chances de 1,05 para câncer total; sinal pequeno para tireoide, com número necessário para causar dano superior a 1.300 em cinco anos.
- *Segurança e experiência acumulada:* farmacovigilância ampla, com seguimento ainda limitado para desfechos oncológicos.
- *Acesso e custo:* cuidado avançado.
- *Condição regulatória:* a história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 é contraindicação nas bulas americanas da semaglutida e da tirzepatida; no Brasil, é contraindicação na bula da tirzepatida e advertência de uso com cautela na bula da semaglutida; na União Europeia, não consta entre as contraindicações de nenhuma delas.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito oncológico com exposição superior a cinco anos e em pessoas com câncer prévio.

RECOMENDAÇÃO R160

É recomendado que a pessoa com obesidade participe dos programas de rastreamento oncológico indicados para sua idade e seu risco, sem rastreamento adicional baseado apenas no IMC, com verificação ativa da adesão e com serviços dotados de equipamentos adequados e livres de estigma.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* metanálise e revisão sistemática de adesão ao rastreamento; coorte nacional de rastreamento cervical[1135–1137].
- *Convergência:* concordante quanto à menor adesão com o aumento do IMC.
- *Magnitude:* menor chance de mamografia na obesidade grau III (razão de chances de 0,79); participação no rastreamento cervical de 79,3% contra 85,8%.

- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* quais intervenções aumentam a adesão ao rastreamento na pessoa com obesidade.

RECOMENDAÇÃO R161

Na pessoa com obesidade em tratamento oncológico ativo, é recomendado avaliar o estado nutricional e a massa muscular independentemente do IMC, distinguir a perda de peso involuntária da perda planejada, priorizar a ingestão proteica adequada e o exercício aeróbico e resistido, e individualizar, com a equipe oncológica, a decisão sobre a perda de peso intencional, que não deve ser recomendada de rotina durante o tratamento.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretriz da American Society of Clinical Oncology; diretrizes europeias de nutrição no câncer e de caquexia; critérios internacionais de desnutrição; estudos de obesidade sarcopênica[1117,1119,1138–1140,1146].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* obesidade sarcopênica associada a sobrevida significativamente menor; benefício do exercício sobre a função e a qualidade de vida.
- *Segurança e experiência acumulada:* exercício seguro durante o tratamento, com adaptação individual.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial (exercício e avaliação nutricional); ampliado (avaliação da composição corporal).
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o benefício e o momento ideal da perda de peso intencional durante o tratamento oncológico.

RECOMENDAÇÃO R162

Na pessoa que recebe tratamento oncológico associado a ganho de peso ou a piora da composição corporal, como a privação androgênica, os glicocorticoides e a quimioterapia, deve ser considerado o monitoramento do peso, da cintura, da composição corporal e do risco cardiometabólico, com intervenção precoce.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* metanálises de variação de peso e de composição corporal; ensaios de terapia endócrina no câncer de mama; coorte de diabetes e doença cardiovascular com privação androgênica; metanálise de exercício na privação androgênica; posicionamentos de cardiologia, câncer e urologia[1147–1153].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* ganho médio de 2,7 kg na quimioterapia do câncer de mama; aumento de 7,7% da gordura corporal e risco de diabetes 44% maior com a privação androgênica.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem riscos.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.

- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* se a intervenção precoce previne os desfechos cardiometabólicos associados a esses tratamentos.

RECOMENDAÇÃO R163

Após o término do tratamento oncológico, é recomendado tratar a obesidade segundo os critérios gerais desta diretriz, com intervenção no estilo de vida, exercício aeróbico e resistido e, quando indicadas, farmacoterapia ou cirurgia, em coordenação com a equipe oncológica e com ênfase na preservação da massa muscular e da função, sem que a redução da recorrência ou da mortalidade oncológica tenha sido demonstrada.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretrizes de sobrevivência da National Comprehensive Cancer Network, da American Cancer Society e de câncer de mama; diretriz canadense de exercício; consenso internacional de exercício para sobreviventes; ensaios randomizados de perda de peso em sobreviventes de câncer de mama[1156–1160,1164,1165,1167].
- *Convergência:* concordante quanto à viabilidade da perda de peso e ao benefício do exercício sobre a qualidade de vida; desfechos oncológicos ainda não demonstrados.
- *Magnitude:* perda de 4,7% a 6,0% do peso em um ano nos ensaios comportamentais; melhora da fadiga, da função física e da qualidade de vida com o exercício.
- *Segurança e experiência acumulada:* favorável.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial a avançado, conforme a modalidade.
- *Condição regulatória:* indicações conforme a bula de cada fármaco.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada para o benefício funcional; limitada para a redução de recorrência e mortalidade.
- *O que ainda não se sabe:* se a perda de peso reduz a recorrência e a mortalidade, questão que o ensaio BWEL deverá responder.

RECOMENDAÇÃO R164

Na pessoa com obesidade que recebe quimioterapia, é recomendado calcular a dose pelo peso corporal real, com dose plena, especialmente quando o objetivo é curativo, sem limitação arbitrária da superfície corporal e sem reduções empíricas, manejando as toxicidades como nas demais pessoas.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* diretriz da American Society of Clinical Oncology e sua atualização; estudos de farmacocinética e de desfechos com dose plena[1117,1142,1143].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* a redução empírica da dose associa-se a pior desfecho oncológico sem redução consistente da toxicidade.
- *Segurança e experiência acumulada:* toxicidade semelhante à das pessoas sem obesidade.
- *Acesso e custo:* não se aplica.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o papel da composição corporal na individualização da dose.

RECOMENDAÇÃO R165

Na pessoa com obesidade e história de câncer, não há evidência que sustente um intervalo universal obrigatório livre de doença antes da cirurgia metabólica e bariátrica. A indicação deve seguir os critérios gerais desta diretriz, e o momento deve ser individualizado em decisão multidisciplinar com a equipe oncológica, considerando o tipo de câncer, o risco de recidiva, a expectativa de vida e as interações com o tratamento oncológico.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* posicionamento da sociedade americana de cirurgia bariátrica; diretriz de sobrevivência da National Comprehensive Cancer Network; coortes de cirurgia e câncer[281,1125,1158,1169].
- *Convergência:* concordante quanto à ausência de contraindicação absoluta.
- *Magnitude:* não estimada para sobreviventes.
- *Segurança e experiência acumulada:* dados limitados sugerem eficácia e segurança após o tratamento oncológico.
- *Acesso e custo:* cuidado avançado.
- *Condição regulatória:* conforme a regulamentação vigente para a cirurgia em cada país (capítulo 13).
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* limitada. Recomendação fundamentada predominantemente em julgamento do grupo elaborador e em posicionamentos de especialistas.
- *O que ainda não se sabe:* o efeito da cirurgia sobre a recorrência e a sobrevida em sobreviventes de câncer.

CAPÍTULO 17

POPULAÇÕES ESPECIAIS

17.1 Princípios

Os princípios gerais desta diretriz aplicam-se a todas as pessoas com obesidade, mas algumas populações exigem adaptações na avaliação, nos objetivos e na escolha das modalidades de tratamento: pessoas idosas, pessoas com doença mental grave, com doença renal crônica, de diferentes origens étnicas, vivendo com HIV e pessoas com deficiência. Essas populações estão frequentemente sub-representadas nos ensaios clínicos, e as recomendações deste capítulo combinam evidência direta, quando disponível, com a aplicação cuidadosa da evidência geral. A saúde da mulher ao longo do ciclo de vida, incluindo a pré-concepção, a gestação e o pós-parto, é tratada no capítulo 15.

Nenhuma dessas condições deve, por si só, excluir a pessoa do tratamento da obesidade. O risco de subtratamento por inércia ou por estigma é, nessas populações, ao menos tão relevante quanto o risco de eventos adversos.

17.2 Pessoas idosas

Obesidade e mortalidade no envelhecimento. Em metanálise de dados individuais de 239 estudos, com análise principal em quase 4 milhões de pessoas que nunca fumaram e sem doença crônica, a mortalidade aumentou progressivamente acima do IMC de 25 kg/m²; o excesso de risco por unidade de IMC foi menor em idosos que em adultos de meia-idade, mas persistiu[1170]. A menor mortalidade observada em alguns estudos com IMC mais elevado em idosos pode ser explicada, ao menos em parte, por causalidade reversa, tabagismo e outras fontes de confundimento, e esses achados observacionais não justificam deixar de tratar a obesidade em idosos com complicações.

Obesidade sarcopênica. Nos idosos, a coexistência de excesso de adiposidade com baixa massa ou baixa função muscular, a obesidade sarcopênica, associa-se a pior função e maior risco de incapacidade. O consenso das sociedades europeias de nutrição e de obesidade propõe diagnóstico em etapas: rastreamento pelo IMC ou pela circunferência da cintura associado a sinais de baixa massa ou função muscular, avaliação da força e da função e, depois, da composição corporal, e estadiamento pela presença de complicações[62].

Perda de peso com preservação da função. Em ensaio randomizado de um ano com idosos com obesidade, a associação de dieta e exercício melhorou a função física em 21%, mais que a dieta (12%) ou o exercício isolados (15%), e atenuou a perda de massa magra e de densidade mineral óssea do quadril em relação à dieta isolada[292]. Em outro ensaio, durante a perda de peso, o exercício combinado aeróbio e resistido melhorou mais a função física, e o componente resistido preservou a massa magra e a densidade óssea[288]. A perda de peso em idosos deve, portanto, ser sempre acompanhada de treinamento resistido, de ingestão proteica adequada e de avaliação da força e da função (capítulos 6 e 7; 10.30). O uso de testosterona com a finalidade de preservar a função durante a perda de peso não melhorou a função física (capítulo 11).

Farmacoterapia e cirurgia. Não há idade cronológica acima da qual a farmacoterapia ou a cirurgia devam ser evitadas; a decisão deve considerar a reserva funcional, a fragilidade, a polifarmácia, a função renal, o risco de desidratação e de quedas e os objetivos da pessoa (10.29 e 10.30). O envelhecimento como declínio da capacidade intrínseca, reconhecido na Classificação Internacional de Doenças, reforça que o objetivo do tratamento no idoso inclui a preservação da força, da mobilidade, da cognição e da

independência, e não apenas a redução do peso (capítulo 11).

17.3 Doença mental grave

Pessoas com esquizofrenia, transtorno bipolar e outras doenças mentais graves têm maior prevalência de obesidade e de complicações cardiometabólicas, em parte pelo efeito de antipsicóticos e de outros psicofármacos sobre o peso (10.24 e 10.25). Em ensaio randomizado em adultos com esquizofrenia e ganho de peso induzido por antipsicóticos, a metformina, isolada ou associada à intervenção no estilo de vida, reverteu parte do ganho, com redução do IMC de 1,8 kg/m² com a combinação contra aumento de 1,2 kg/m² com placebo em 12 semanas[1171]. Em ensaio randomizado em pessoas tratadas com clozapina ou olanzapina, com pré-diabetes e sobrepeso ou obesidade, a liraglutida normalizou a tolerância à glicose em 64% contra 16% e reduziu o peso em 5,3 kg em relação ao placebo, sem piora psiquiátrica[694]. Em ensaio piloto, a exenatida semanal reduziu o peso em pessoas com obesidade associada à clozapina[1172]. Com a semaglutida, três ensaios randomizados em pessoas com esquizofrenia, um deles em usuários de clozapina, mostraram perda de peso maior que com placebo, sem piora dos sintomas psicóticos[695–697] (10.24).

A doença mental grave estável não contraindica a farmacoterapia nem a cirurgia, que devem ser oferecidas com acompanhamento psiquiátrico integrado, monitoramento do humor e atenção às interações medicamentosas (10.25, capítulos 9 e 13). A escolha do psicofármaco deve considerar o impacto metabólico quando houver alternativas de eficácia equivalente (10.24).

17.4 Doença renal crônica

A obesidade é fator de risco para doença renal crônica e para sua progressão. No ensaio FLOW, em pessoas com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, a semaglutida reduziu em 24% o desfecho renal composto e reduziu a mortalidade cardiovascular e total[275]. A população não foi selecionada por obesidade, e a dose foi a utilizada no diabetes, mas o resultado apoia a preferência pelos agonistas do receptor de GLP-1 em pessoas com obesidade, diabetes tipo 2 e doença renal crônica (capítulo 10). Na doença renal crônica, a avaliação da função renal deve considerar as limitações das estimativas da filtração glomerular na obesidade e suas mudanças com a perda de peso, e as doses dos medicamentos de eliminação renal devem ser revistas (10.29). A cirurgia metabólica pode ser indicada a partir de IMC de 30 kg/m² na doença renal crônica inicial associada ao diabetes tipo 2 (capítulo 13).

17.5 Insuficiência cardíaca, diabetes tipo 1 e candidatos a transplante

Insuficiência cardíaca. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade, a semaglutida e a tirzepatida têm evidência de ensaios randomizados de melhora dos sintomas e da capacidade física e, com a tirzepatida, de redução do desfecho composto de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca; a escolha farmacológica orientada por essa complicação é tratada no capítulo 10 (R72)[27,273].

Diabetes tipo 1. A obesidade é cada vez mais frequente em pessoas com diabetes tipo 1 e aumenta a resistência à insulina e o risco cardiovascular. Os medicamentos para obesidade não foram aprovados especificamente para essa população, e a evidência provém de ensaios menores. Em metanálise de 24 estudos com 3.377 participantes com diabetes tipo 1, os análogos de GLP-1 associados à insulina reduziram o peso e a dose de insulina, sem aumento significativo da hipoglicemia grave, mas com mais cetose[1173]. O uso deve ser individualizado e acompanhado por equipe com experiência em diabetes tipo 1, com ajuste das doses de insulina, monitoramento glicêmico contínuo quando disponível e orientação sobre a cetoacidose, especialmente diante de ingestão muito reduzida, vômitos ou desidratação (10.29).

Candidatos a transplante. A obesidade pode limitar a elegibilidade e aumentar o risco do transplante, e as diretrizes de avaliação de candidatos a transplante renal incluem a obesidade entre as condições

que influenciam a adequação ao procedimento[1174]. O tratamento da obesidade, inclusive com farmacoterapia ou cirurgia, deve ser considerado quando puder viabilizar o transplante ou reduzir seu risco, em decisão compartilhada com a equipe transplantadora e com atenção às interações com imunossupressores e à absorção de medicamentos.

17.6 Origem étnica e pontos de corte

A relação entre o IMC e o risco metabólico varia entre populações. A consulta de especialistas da Organização Mundial da Saúde identificou risco aumentado abaixo de 25 kg/m² em populações asiáticas e propôs pontos de ação em saúde pública de 23 e 27,5 kg/m²[2124]. Em coorte de quase 1,5 milhão de pessoas na Inglaterra, o IMC associado à mesma incidência de diabetes tipo 2 observada com 30 kg/m² em pessoas brancas foi de 23,9 kg/m² em pessoas de origem sul-asiática, 26,9 em chinesas, 26,6 em árabes e 28,1 em negras[1175]. Os pontos de corte de circunferência da cintura também dependem da população[131].

A diretriz britânica de 2025 aplica limiares menores, com sobrepeso de 23 a 27,4 kg/m² e obesidade a partir de 27,5 kg/m², e redução de 2,5 kg/m² nas classes seguintes, a pessoas de origem sul-asiática, chinesa, de outras origens asiáticas, do Oriente Médio, negra africana ou afro-caribenha[129]. O consenso da associação americana de endocrinologia clínica de 2025 considera indicativo de obesidade o IMC de 25 kg/m² ou mais na Índia, na Coreia e no Japão, e de 28 kg/m² ou mais na China[53].

A população brasileira é altamente miscigenada, e não há pontos de corte validados para seus diferentes grupos. Esta diretriz adota os pontos de corte gerais de IMC para o diagnóstico (capítulo 4), associados à avaliação da adiposidade central e das complicações, e recomenda considerar risco aumentado com valores mais baixos de IMC em pessoas de ascendência asiática e avaliar com atenção a adiposidade central e as complicações em pessoas negras, nas quais o risco de diabetes tipo 2 também surge com IMC menor que o de pessoas brancas[1175]. A indicação de tratamento deve basear-se no conjunto da avaliação, e não apenas no IMC.

17.7 Pessoas vivendo com HIV

O ganho de peso após o início da terapia antirretroviral é frequente. Em análise agrupada de oito ensaios randomizados, 17,3% dos participantes ganharam 10% ou mais do peso em 96 semanas, com maior ganho em pessoas com contagem baixa de CD4, carga viral elevada, mulheres e pessoas negras; os inibidores da integrase e o tenofovir alafenamida associaram-se a maior ganho[142]. Em ensaio randomizado na África do Sul, o esquema com dolutegravir e tenofovir alafenamida associou-se a ganho médio de 6,4 kg em 48 semanas, maior em mulheres[684]. Em pessoas vivendo com HIV, o peso e o perfil metabólico devem ser monitorados após o início ou a troca do esquema antirretroviral, e o tratamento da obesidade segue as recomendações gerais, com atenção às interações medicamentosas e em decisão compartilhada com o infectologista, sem comprometer a eficácia virológica.

17.8 Pessoas com deficiência, equidade e estigma

Pessoas com deficiência física ou intelectual têm maior prevalência de obesidade e enfrentam barreiras de acessibilidade aos serviços, aos equipamentos de avaliação e a programas de atividade física adaptados[1176]. A avaliação e o tratamento devem ser adaptados, com equipamentos adequados, como balanças e macas para pessoas com obesidade grave ou com mobilidade reduzida, e programas de exercício acessíveis. A deficiência intelectual não deve, por si só, impedir o acesso à farmacoterapia ou à cirurgia, com consentimento adequado e suporte do cuidador.

O estigma do peso causa dano físico e psicológico, reduz a qualidade do cuidado e afasta as pessoas dos serviços de saúde, e o consenso internacional recomenda linguagem centrada na pessoa, educação dos profissionais e serviços livres de estigma[67]. As desigualdades socioeconômicas, raciais e regionais no

acesso ao tratamento da obesidade, inclusive aos medicamentos e à cirurgia, devem ser consideradas no planejamento do cuidado e nas políticas de saúde (10.34).

17.9 Limitações da evidência

- Idosos frágeis, gestantes, pessoas com doença mental grave, pessoas com deficiência e populações latino-americanas estão sub-representados nos ensaios de tratamento da obesidade.
- Não há pontos de corte de IMC e de circunferência da cintura validados para os diferentes grupos da população brasileira.
- Os dados sobre farmacoterapia moderna em pessoas com doença mental grave e em pessoas vivendo com HIV são limitados.
- A segurança da exposição inadvertida às terapias baseadas em incretinas no início da gestação ainda não está estabelecida.
- A evidência sobre medicamentos para obesidade no diabetes tipo 1 e em candidatos a transplante provém de estudos pequenos ou indiretos.

17.10 Síntese clínica

Nenhuma população especial deve ser excluída do tratamento da obesidade. Em idosos, a perda de peso deve preservar a força e a função, com treinamento resistido e proteína. A saúde da mulher é abordada especificamente no capítulo 15. Na doença mental grave, o tratamento deve ser integrado ao cuidado psiquiátrico. Na doença renal crônica com diabetes, os agonistas do receptor de GLP-1 têm benefício renal demonstrado. A origem étnica modifica a relação entre IMC e risco, e pessoas vivendo com HIV e pessoas com deficiência exigem adaptação do cuidado. O combate ao estigma e às desigualdades de acesso é parte do tratamento.

17.11 Recomendações do capítulo 17

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R166**
>
> Em pessoas idosas com obesidade, o tratamento deve incluir a avaliação da força, da função e da composição corporal, e toda intervenção de perda de peso deve ser associada a treinamento resistido e ingestão proteica adequada, com o objetivo de preservar a função e a independência; a idade, por si só, não deve excluir a farmacoterapia ou a cirurgia.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados em idosos com obesidade; consenso diagnóstico de obesidade sarcopênica; metanálise de dados individuais sobre IMC e mortalidade[62,288,292,1170].
- *Convergência:* concordante entre os ensaios quanto ao benefício funcional da associação de dieta e exercício.
- *Magnitude:* melhora da função física de 21% com dieta e exercício combinados, contra 12% com dieta isolada.
- *Segurança e experiência acumulada:* a perda de peso sem exercício reduz massa magra e densidade óssea.
- *Acesso e custo:* depende do acesso a programas de exercício supervisionado.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* os efeitos das terapias de alta eficácia sobre a função e as fraturas em idosos

frágeis.

RECOMENDAÇÃO R167

A gestação após a cirurgia metabólica e bariátrica deve ser planejada, evitada na fase de perda de peso rápida, acompanhada com suplementação nutricional adequada e vigilância do crescimento fetal, e, após técnicas com componente disabsortivo, devem ser discutidos métodos contraceptivos não orais.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* coorte nacional; consenso internacional sobre gestação após a cirurgia; critérios de elegibilidade para contraceptivos; diretriz multissocietária perioperatória[183,1024,1042,1043].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* menos diabetes gestacional e recém-nascidos grandes, mais recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.
- *Segurança e experiência acumulada:* exige acompanhamento pré-natal especializado.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* o intervalo ideal entre a cirurgia e a concepção.

RECOMENDAÇÃO R168

Em pessoas com doença mental grave, o tratamento da obesidade deve ser integrado ao cuidado psiquiátrico, com consideração do impacto metabólico na escolha dos psicofármacos; a metformina deve ser considerada no ganho de peso induzido por antipsicóticos, e a farmacoterapia antiobesidade e a cirurgia não devem ser negadas pela presença de doença mental estável.

- *Força da orientação:* Recomendado (integração do cuidado e acesso ao tratamento); Deve ser considerado (metformina no ganho induzido por antipsicóticos).
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados com metformina, liraglutida, exenatida e semaglutida em pessoas com esquizofrenia, inclusive em usuários de clozapina; metanálises[494,694–698,1171,1172].
- *Convergência:* concordante entre os ensaios quanto à eficácia sem piora psiquiátrica.
- *Magnitude:* redução de 5,3 kg com liraglutida em relação ao placebo; redução do IMC de 1,8 kg/m² com metformina e estilo de vida; com semaglutida, redução de 9,21 kg em 30 semanas e, com clozapina, de 13,5% do peso em 36 semanas, em relação ao placebo.
- *Segurança e experiência acumulada:* sem piora psiquiátrica nos ensaios; a semaglutida não alterou as concentrações de clozapina; atenção a interações e à adesão.
- *Acesso e custo:* metformina de baixo custo.
- *Condição regulatória:* metformina fora da bula nessa indicação.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a segurança e a manutenção do benefício em longo prazo da semaglutida, outras doenças mentais graves e a tirzepatida em ensaios dedicados.

RECOMENDAÇÃO R169

Na avaliação de pessoas de ascendência asiática, deve ser considerado risco metabólico aumentado a partir de IMC de 23 kg/m², e, em todas as origens étnicas, a indicação de tratamento deve basear-se no conjunto da adiposidade central, das complicações e do risco, e não apenas no IMC.

- *Força da orientação:* Deve ser considerado.
- *Bases de sustentação:* consulta de especialistas da Organização Mundial da Saúde; coorte populacional sobre pontos de corte por etnia; declaração harmonizada sobre circunferência da cintura[124,131,1175].
- *Convergência:* concordante quanto ao maior risco com IMC menor em populações asiáticas.
- *Magnitude:* IMC equivalente de 23,9 kg/m² em sul-asiáticos e de 26,9 em chineses.
- *Segurança e experiência acumulada:* não se aplica.
- *Acesso e custo:* não se aplica.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* os pontos de corte adequados para os diferentes grupos da população brasileira.

RECOMENDAÇÃO R170

Em pessoas vivendo com HIV, o peso e o perfil metabólico devem ser monitorados após o início ou a troca da terapia antirretroviral, especialmente com inibidores da integrase e tenofovir alafenamida, e o tratamento da obesidade deve seguir as recomendações gerais em decisão compartilhada com o infectologista.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* análise agrupada de ensaios randomizados; ensaio randomizado[142,684].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* ganho de 10% ou mais do peso em 17,3% em 96 semanas; ganho médio de 6,4 kg em 48 semanas com dolutegravir e tenofovir alafenamida.
- *Segurança e experiência acumulada:* atenção às interações medicamentosas.
- *Acesso e custo:* cuidado essencial.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* moderada.
- *O que ainda não se sabe:* a eficácia da farmacoterapia antiobesidade em ensaios dedicados a essa população.

RECOMENDAÇÃO R171

Os serviços de saúde devem ser acessíveis e livres de estigma, com linguagem centrada na pessoa, equipamentos adequados e programas adaptados para pessoas com deficiência, e as desigualdades de acesso ao tratamento devem ser consideradas no planejamento do cuidado.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* consenso internacional sobre o estigma da obesidade; revisão sobre obesidade e deficiência[67,1176].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* não se aplica.
- *Acesso e custo:* exige investimento em estrutura e formação.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para o princípio.
- *O que ainda não se sabe:* as intervenções mais eficazes para reduzir o estigma nos serviços de saúde.

CAPÍTULO 18

MANUTENÇÃO E RECORRÊNCIA

18.1 A obesidade como doença crônica e recorrente

A perda de peso é apenas a primeira fase do tratamento. A obesidade é doença crônica, recorrente e progressiva[1177], e a tendência à recuperação do peso perdido não decorre de falta de disciplina, mas de adaptações biológicas persistentes que se opõem à manutenção do peso reduzido. Após perda de peso induzida por dieta, as alterações hormonais que aumentam o apetite, como a redução da leptina e do peptídeo YY e o aumento da grelina, e a fome subjetiva aumentada persistiram por pelo menos um ano[34]. Em participantes de um programa de perda de peso acentuada acompanhados por seis anos, o gasto energético de repouso permaneceu cerca de 500 kcal por dia abaixo do previsto pela composição corporal[35].

A consequência clínica é direta: a manutenção exige tratamento contínuo, como em outras doenças crônicas, e a recuperação de peso deve ser interpretada como expressão da doença, que exige intensificação do tratamento, e não como fracasso da pessoa ou do profissional. Este capítulo trata das estratégias de manutenção após qualquer modalidade de tratamento e da conduta diante da recorrência.

18.2 Interrupção da farmacoterapia

Os ensaios com retirada dos medicamentos demonstraram que a interrupção leva à recuperação de grande parte do peso perdido e à regressão dos benefícios cardiometabólicos:

- **Semaglutida:** na extensão do STEP 1, um ano após a suspensão, os participantes recuperaram cerca de dois terços da perda obtida, e a maior parte das melhoras cardiometabólicas retornou aos valores iniciais[38]. No STEP 4, entre a 20ª e a 68ª semana, o peso continuou caindo 7,9% com a manutenção da semaglutida e aumentou 6,9% com a troca por placebo[536].
- **Tirzepatida:** no SURMOUNT-4, após perda de 20,9% em 36 semanas, o peso continuou diminuindo 5,5% com a manutenção e aumentou 14,0% com a troca por placebo até a 88ª semana; 89,5% dos que mantiveram o tratamento conservaram pelo menos 80% da perda, contra 16,6% dos que o interromperam[39].

As estratégias de manutenção com doses menores e as de troca e de interrupção são discutidas no capítulo 10 (10.9). A interrupção não deve ser planejada como objetivo do tratamento; quando ocorrer, por decisão da pessoa, por eventos adversos ou por falta de acesso, deve ser acompanhada de intensificação das demais medidas e de monitoramento próximo do peso.

Persistência no mundo real. Em coorte de mais de 4 mil adultos com obesidade sem diabetes que iniciaram agonistas do receptor de GLP-1 nos Estados Unidos, apenas 32,3% persistiam no tratamento após um ano[1178]. O custo, o acesso, os eventos adversos e a percepção de que o tratamento é temporário são barreiras que devem ser discutidas desde o início, porque a persistência é condição para a manutenção do benefício.

18.3 Manutenção com intervenção comportamental

Contato continuado. No estudo Look AHEAD, a intervenção intensiva no estilo de vida com contato prolongado manteve perda média de 4,7% do peso em oito anos, e 50,3% dos participantes mantinham perda de pelo menos 5%[425]. A frequência às sessões, a atividade física e o padrão alimentar associaram-se ao sucesso de longo prazo[1179]. Em ensaio randomizado de manutenção, o contato pessoal breve e mensal reduziu a recuperação de peso em 30 meses em relação ao acompanhamento autodirigido[1180]. Em metanálise de 45 ensaios randomizados, as intervenções comportamentais de manutenção reduziram a recuperação em 1,56 kg em 12 meses[453].

Autorregulação e autopesagem. Em ensaio randomizado com pessoas que haviam perdido em média 19,3 kg, um programa de autorregulação baseado na pesagem frequente reduziu a proporção com recuperação de 2,3 kg ou mais em 18 meses de 72,4% no controle para 54,8% com o programa pela internet e 45,7% com o programa presencial[440]. Entre participantes de um registro de pessoas que mantiveram grande perda de peso, mais de 87% mantinham perda de pelo menos 10% após cinco e dez anos, e a recuperação associou-se à redução da atividade física, da restrição alimentar e da autopesagem[368].

Atividade física e exercício. Altos volumes de atividade física associam-se à manutenção do peso perdido, e o treinamento resistido preserva a massa muscular (capítulo 7). Em ensaio randomizado após perda de 13 kg com dieta, a combinação de exercício e liraglutida manteve 9,5 kg a mais de perda que o placebo em um ano, mais que o exercício (4,1 kg) ou a liraglutida isolados (6,8 kg), com maior redução da gordura corporal[407].

18.4 Plano de manutenção

O plano de manutenção deve ser definido antes do fim da fase de perda de peso e incluir:

- a continuidade da modalidade que produziu a perda, em especial da farmacoterapia, em dose eficaz ou de manutenção (10.9);
- o acompanhamento regular, presencial ou remoto, com frequência maior no primeiro ano após a fase de perda;
- a autopesagem regular, com limites previamente combinados para a intensificação do tratamento;
- a atividade física em volume compatível com a manutenção do peso e com a capacidade individual, incluindo o treinamento resistido;
- a manutenção de padrão alimentar sustentável e adequado em proteína (capítulo 6);
- o cuidado com o sono, a saúde mental e o comportamento alimentar (capítulos 8 e 9);
- o acompanhamento das complicações, que podem recorrer com a recuperação do peso.

A diretriz americana de 2013 recomenda programas de manutenção de pelo menos um ano, com contatos mensais ou mais frequentes, e 200 a 300 minutos semanais de atividade física[45].

Dose de manutenção. A dose utilizada na fase de manutenção deve ser individualizada segundo a eficácia, a preservação dos benefícios clínicos, a tolerabilidade, a segurança e a sustentabilidade, e não é obrigatório manter indefinidamente a dose máxima aprovada quando uma dose menor preservar adequadamente os resultados (10.9)[570].

Sucesso da manutenção. O sucesso da manutenção deve ser avaliado de forma multidimensional, incluindo a estabilidade da adiposidade e da cintura, a preservação da massa e da força muscular, a aptidão cardiorrespiratória, o controle das complicações, a qualidade de vida, a função, o sono e a saúde mental, e não exclusivamente pela manutenção de determinado valor na balança. O acompanhamento deve reavaliar periodicamente a eficácia, a segurança, a tolerabilidade, as medidas antropométricas, os sinais vitais, os exames pertinentes, as barreiras ao tratamento e os fatores psicossociais.

18.5 Recorrência de peso

Sinais precoces. A recorrência pode ser antecipada por sinais que surgem antes de grande recuperação de peso: retorno persistente da fome, redução da saciedade, aumento progressivo da ingestão, aumento da cintura, interrupção ou redução da adesão, piora do sono, da atividade física ou da saúde mental e retorno das complicações. Não é necessário aguardar recuperação de 5%, 10% ou mais do peso para agir.

A recorrência de peso deve ser identificada precocemente, pela autopesagem e pelo acompanhamento regular, e tratada antes da perda de todo o benefício obtido. A avaliação deve investigar as causas: interrupção ou redução da dose dos medicamentos, eventos de vida, mudanças de medicamentos com efeito sobre o peso (10.24), transtornos do humor ou do comportamento alimentar, alterações do sono, doença intercorrente e, após a cirurgia, causas anatômicas (capítulos 12 e 13). A conduta inclui a retomada ou a intensificação das medidas comportamentais, o início, a retomada, o ajuste de dose ou a troca da farmacoterapia, a associação de modalidades e, quando indicado, procedimentos endoscópicos ou cirurgia. A linguagem deve evitar termos que culpabilizem a pessoa, e esta diretriz adota a expressão "recorrência de peso" (capítulo 13)[962].

18.6 Limitações da evidência

- Os ensaios com farmacoterapia têm seguimento de até cerca de dois anos após a fase de perda, e não há dados sobre a manutenção ao longo de décadas.
- A persistência no mundo real é muito inferior à dos ensaios, e os dados brasileiros são escassos.
- As estratégias de redução de dose e de interrupção planejada não foram testadas com desfechos clínicos.
- As intervenções comportamentais de manutenção têm efeito pequeno quando isoladas.

18.7 Síntese clínica

A obesidade tende à recorrência por mecanismos biológicos persistentes, e a manutenção do peso perdido exige tratamento contínuo. Após a suspensão da semaglutida no STEP 1, houve recuperação de cerca de dois terços da perda em um ano, e os ensaios de retirada com outras terapias também demonstram recorrência de peso significativa, enquanto a continuidade mantém o benefício. O acompanhamento regular, a autopesagem, a atividade física e o cuidado com o comportamento, o sono e a saúde mental reduzem a recuperação de peso. A recorrência deve ser identificada precocemente e tratada com intensificação do tratamento, sem culpabilização da pessoa.

18.8 Recomendações do capítulo 18

As recomendações a seguir são apresentadas com o Perfil Integrado de Evidência SBEMO, conforme descrito no capítulo 3.

> **RECOMENDAÇÃO R172**
>
> O tratamento da obesidade deve ser planejado como cuidado contínuo, com plano de manutenção definido antes do fim da fase de perda de peso, e a farmacoterapia eficaz e bem tolerada deve ser mantida em longo prazo, em dose individualizada que preserve os resultados, porque a interrupção leva à recuperação de grande parte do peso e à regressão dos benefícios cardiometabólicos.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de retirada com semaglutida e tirzepatida;

estudos de adaptação hormonal e metabólica; posicionamento sobre a natureza crônica da obesidade[34,35,38,39,536,1177].

- *Convergência:* concordante entre os ensaios de retirada e os estudos fisiológicos.
- *Magnitude:* recuperação de cerca de dois terços do peso em um ano após a suspensão da semaglutida; diferença de 19,4 pontos percentuais entre manter e suspender a tirzepatida.
- *Segurança e experiência acumulada:* segurança de longo prazo conforme o capítulo 10.
- *Acesso e custo:* o custo do tratamento contínuo é uma das principais barreiras, ao lado da tolerabilidade, da cobertura e da percepção do tratamento.
- *Condição regulatória:* uso crônico conforme as indicações aprovadas.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a segurança e a eficácia ao longo de décadas e a estratégia ótima de dose de manutenção.

RECOMENDAÇÃO R173

Na fase de manutenção, é recomendado acompanhamento regular, com autopesagem frequente, atividade física em volume compatível com a manutenção do peso e com a capacidade individual, incluindo treinamento resistido e cuidado com a alimentação, o sono, a saúde mental e o comportamento alimentar, associado à continuidade da modalidade que produziu a perda.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de manutenção; metanálise de intervenções de manutenção; ensaio de longo prazo; coorte de registro; ensaio de exercício e farmacoterapia[368,407,425,440,453,1179,1180].
- *Convergência:* concordante entre os ensaios e as coortes quanto ao benefício do contato continuado, da autopesagem e da atividade física.
- *Magnitude:* redução da recuperação de 1,5 a 1,6 kg com intervenções comportamentais de manutenção; 9,5 kg a mais de perda mantida com exercício e liraglutida combinados em relação ao placebo.
- *Segurança e experiência acumulada:* ampla.
- *Acesso e custo:* depende da organização do cuidado; o acompanhamento remoto amplia o acesso.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* a frequência ideal de contato e a efetividade de modelos digitais no contexto brasileiro.

RECOMENDAÇÃO R174

A persistência no tratamento deve ser discutida desde o início, com abordagem das barreiras de custo, acesso e tolerabilidade, e, quando a farmacoterapia for interrompida, as demais medidas devem ser intensificadas e o peso monitorado de perto.

- *Força da orientação:* Recomendado.
- *Bases de sustentação:* coorte de persistência no mundo real; ensaios randomizados de retirada[38,39,1178].
- *Convergência:* concordante.
- *Magnitude:* persistência de 32,3% em um ano no mundo real.
- *Segurança e experiência acumulada:* não se aplica.

- *Acesso e custo:* as barreiras de acesso são determinantes da persistência.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta.
- *O que ainda não se sabe:* as intervenções mais eficazes para aumentar a persistência.

> **RECOMENDAÇÃO R175**
>
> A recorrência de peso deve ser identificada precocemente e tratada sem culpabilização da pessoa, com investigação das causas e intensificação do tratamento, incluindo a retomada, o ajuste ou a troca da farmacoterapia, a associação de modalidades e, quando indicados, os procedimentos endoscópicos ou a cirurgia, sem aguardar a perda de todo o benefício obtido.

- *Força da orientação:* Recomendado (identificação precoce, abordagem sem culpabilização e intensificação do tratamento); Deve ser considerado (estratégias específicas de retomada, troca ou associação de modalidades).
- *Bases de sustentação:* ensaios randomizados de retirada e de manutenção; revisão terminológica sobre recorrência de peso; estudos de adaptação biológica[34,38,39,407,962].
- *Convergência:* concordante quanto à natureza biológica da recorrência e quanto à preservação dos resultados com a manutenção do tratamento eficaz; não há ensaios que tenham testado especificamente a retomada do tratamento após a recorrência.
- *Magnitude:* não se aplica.
- *Segurança e experiência acumulada:* conforme cada modalidade.
- *Acesso e custo:* depende do acesso às modalidades.
- *Condição regulatória:* não se aplica.
- *Síntese da confiança na aplicabilidade clínica:* alta para o princípio; limitada para as estratégias específicas de retomada, extrapoladas dos ensaios de retirada e de manutenção.
- *O que ainda não se sabe:* a eficácia comparativa das estratégias de retomada após recorrência.

Referências

1. Chandiwana N, Barquera S, Baur L, Buse K, Halford J, Halpern B, et al. Obesity is a disease: global health policy must catch up. Lancet Glob Health. 2025;13(10):e1659-e1660.

2. Aronne LJ, Hall KD, Jakicic JM, Leibel RL, Lowe MR, Rosenbaum M, et al. Describing the weight-reduced state: physiology, behavior, and interventions. Obesity (Silver Spring). 2021;29 Suppl 1:S9–S24.

3. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. Geneva: WHO; updated 7 October 2026.

4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024;403(10431):1027-1050.

5. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025. London: World Obesity Federation; 2025.

6. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2025;405(10481):813-838.

7. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2006-2024: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2025.

8. Murray CJL, Kanem N, Abed S, Abubakar I, Adetifa IM, Aguilera XP, et al. The Lancet Commission on 21st century global threats to health. Lancet. 2026;408(10564):1603-61. doi:10.1016/S0140-6736(26)01714-9.

9. World Health Organization. Global Health Estimates 2023: Life expectancy and healthy life expectancy. Geneva: WHO; 2026.

10. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Social Report 2023: Leaving No One Behind in an Ageing World. New York: United Nations; 2023.

11. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):944-953.

12. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373(9669):1083-1096.

13. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, Bernstein L, Brotzman M, MacInnis RJ, et al. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. PLoS Med. 2014;11(7):e1001673.

14. OECD. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention. Paris: OECD Publishing; 2019.

15. Sun M, da Silva M, Bjørge T, Fritz J, Mboya IB, Jerkeman M, et al. Body mass index and risk of over 100 cancer forms and subtypes in 4.1 million individuals in Sweden: the Obesity and Disease Development Sweden (ODDS) pooled cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2024;45:101034.

16. Zhou XD, Chen QF, Yang W, Zuluaga M, Targher G, Byrne CD, et al. Burden of disease attributable to high body mass index: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2021. EClinicalMedicine. 2024;76:102848.

17. Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, Virtanen M, Alfredsson L, Fransson EI, et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. Lancet Public Health. 2018;3(10):e490-e497.

18. Bradshaw JM, Ensor S, Lorenz H, Spence C, Hucker G. Underestimating the true impact of obesity. Lancet Public Health. 2019;4(1):e16.

19. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. BMJ Glob Health. 2022;7(9):e009773.

20. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(3):221-262.

21. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JCG, Sbraccia P, Yumuk V, et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. Nat Med. 2024;30(9):2395-2399. 217

22. McGowan B, Ciudin A, Baker JL, Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of pharmacological treatments for obesity in adults. Nat Med. 2025;31(10):3317-3329.

23. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. N Engl J Med. 2025;392(10):958-971.

24. Pedersen SD, Manjoo P, Dash S, Jain A, Pearce N, Poddar M. Pharmacotherapy for obesity management in adults: 2025 clinical practice guideline update. CMAJ. 2025;197(27):E797-E809.

25. Celletti F, Farrar J, De Regil L. World Health Organization guideline on the use and indications of glucagon-like peptide-1 therapies for the treatment of obesity in adults. JAMA. 2025. doi:10.1001/jama.2025.24288.

26. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med. 2023;389(24):2221-2232.

27. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2023;389(12):1069-1084.

28. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med. 2024;391(13):1193-1205.

29. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. N Engl J Med. 2025;392(21):2089–2099.

30. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. N Engl J Med. 2024;391(4):299–310.

31. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmesæth J, Hoffmann Morville T, et al. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2024;391(17):1573-1583.

32. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish Obese Subjects study. N Engl J Med. 2020;383(16):1535-1543.

33. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. Lancet. 2021;397(10287):1830-1841.

34. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med. 2011;365(17):1597-1604.

35. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. Obesity (Silver Spring). 2016;24(8):1612-1619.

36. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. Am J Clin Nutr. 2001;74(5):579-584.

37. Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. Med Clin North Am. 2018;102(1):183-197.

38. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. Diabetes Obes Metab. 2022;24(8):1553-1564.

39. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. JAMA. 2024;331(1):38-48.

40. Ganguly R, Tian Y, Kong SX, Hersloev M, Hobbs T, Smolarz BG, et al. Persistence of newer anti-obesity medications in a real-world setting. Diabetes Res Clin Pract. 2018;143:348-356.

41. Gasoyan H, Pfoh ER, Schulte R, Le P, Rothberg MB. Early-and later-stage persistence with antiobesity medications: a retrospective cohort study. Obesity (Silver Spring). 2024;32(3):486-493.

42. Butsch WS, Kushner RF, Alford S, Smolarz BG. Low priority of obesity education leads to lack of medical students' preparedness to effectively treat patients with obesity: results from the U.S. medical school obesity education curriculum benchmark study. BMC Med Educ. 2020;20(1):23. doi:10.1186/s12909-020-1925-z.

43. Gabison J, Palazzolo B, Saleh C, Ritchie O, Sheehan K, Othman A, et al. Supporting faculty development for obesity education: a national survey of United States family medicine residency programme directors. Clin Obes. 2024;14(4):e12654. doi:10.1111/cob.12654.

44. Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade (SBEMO). Nossa história [Internet]. Florianópolis: SBEMO; 2026 [acesso em 24 out 2026]. Disponível em: https://www.sbemo.com

45. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138.

46. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2016;22 Suppl 3:1-203.

47. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020;192(31):E875-E891.

48. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. Obes Facts. 2019;12(1):40-66.

49. Kim KK, Haam JH, Kim BT, Kim EM, Park JH, Rhee SY, et al. Evaluation and treatment of obesity and its comorbidities: 2022 update of clinical practice guidelines for obesity by the Korean Society for the Study of Obesity. J Obes Metab Syndr. 2023;32(1):1-24.

50. Markovic TP, Proietto J, Dixon JB, Rigas G, Deed G, Hamdorf JM, et al. The Australian Obesity Management Algorithm: a simple tool to guide the management of obesity in primary care. Obes Res Clin Pract. 2022;16(5):353-363.

51. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: an Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2018;39(2):79-132.

52. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):177-189.

53. Nadolsky K, Garvey WT, Agarwal M, Bonnecaze A, Burguera B, Chaplin MD, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for the Evaluation and Treatment of Adults with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease – 2025 Update. Endocr Pract. 2025;31(11):1351-1394.

54. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-Based Chronic Disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. Endocr Pract. 2017;23(3):372-378.

55. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of obesity: an EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. Obes Facts. 2019;12(2):131-136.

56. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Obesity; Gudzune KA, Perreault L, Apovian CM, Aroda VR, Aronne LJ, Fitch A, et al. Screening, diagnosis, evaluation, and staging of obesity in adults: Standards of Care in Overweight and Obesity—2026. Diabetes Obes Cardiometab Care. 2026;1(4):536-571. doi:10.2337/doci26-0003. Publicado simultaneamente em: BMJ Open Diabetes Res Care. 2025;13(Suppl 1):e006247.

57. McGowan B, Ciudin A, Baker JL, Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, et al. Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the European Association for the Study of Obesity (EASO). Nat Med. 2025;31(10):3229-3232.

58. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. Gastroenterology. 2022;163(5):1198-1225.

59. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, Alexander L, Apovian CM, Bindlish S, et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. Obesity (Silver Spring). 2025;33(8):1475-1503. doi:10.1002/oby.24336.

60. Mechanick JI, Butsch WS, Christensen SM, Hamdy O, Li Z, Prado CM, et al. Strategies for minimizing muscle loss during use of incretin-mimetic drugs for treatment of obesity. Obes Rev. 2025;26(1):e13841.

61. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31.

62. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. Obes Facts. 2022;15(3):321-335.

63. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):542-559.

64. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr. 2014;33(6):929-936.

65. Fanaroff AC, Fudim M, Califf RM, Windecker S, Smith SC, Lopes RD. Levels of evidence supporting drug, device, and other recommendations in the American Heart Association/American College of Cardiology guidelines. Am Heart J. 2020;226:4-12.

66. Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, Madigan C, Pandis N, Loef M, et al. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2022;148:160-169.

67. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, Eckel RH, Ryan DH, Mechanick JI, et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. Nat Med. 2020;26(4):485-497.

68. Kyle TK, Puhl RM. Putting people first in obesity. Obesity (Silver Spring). 2014;22(5):1211.

69. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312(7023):71-72.

70. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. Lancet. 2017;390(10092):415-423.

71. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ. 2014;348:g3725.

72. World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.

73. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual (PMG20). London: NICE; 2014, with subsequent updates.

74. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines.

Ann Intern Med. 2012;156(7):525-531.

75. Institute of Medicine. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editors. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.

76. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al.; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-E842.

77. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):380-382.

78. Chen Y, Yang K, Marušić A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, et al.; RIGHT Working Group. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. Ann Intern Med. 2017;166(2):128-132.

79. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. Lancet. 2008;372(9656):2152-2161.

80. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, et al.; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. Ann Intern Med. 2015;163(7):548–553.

81. Mekonnen T, Staniford L, Connell S, Das-Gupta Z, DeSilva U, Saoud Y, et al. Development of a core patient-centred outcome set for adults living with obesity: a modified Delphi-based international consensus. EClinicalMedicine. 2025;87:103422.

82. Caterson ID, Alfadda AA, Auerbach P, Coutinho W, Cuevas A, Dicker D, et al. Gaps to bridge: misalignment between perception, reality and actions in obesity. Diabetes Obes Metab. 2019;21(8):1914-1924.

83. Viola LF, Mandel F, Valerio CM, Bernardini MA, Halpern B. Exploring the perceptions of obesity, health habits, stigma, and eating behaviors in Brazil. Diabetol Metab Syndr. 2025;17(1):119.

84. Halpern B, van de Sande-Lee S, de Melo ME, Lamounier RN, Cercato C, Miranda PAC, et al. Classification of obesity based on weight history: perceptions of people with obesity. Clin Obes. 2026;16(1):e70068.

85. Crompvoets PI, Nieboer AP, van Rossum EFC, Cramm JM. The relationship between person-centred care and well-being and satisfaction with care of patients living with obesity. Int J Qual Health Care. 2024;36(3).

86. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction— GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-394.

87. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-406.

88. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395-400.

89. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al.; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016;353:i2016.

90. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al.; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016;353:i2089.

91. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. JAMA. 2009;301(8):831-841.

92. Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. JAMA. 2009;301(8):868-869.

93. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ. 2007;334(7589):349-351.

94. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2003;327(7429):1459-1461.

95. Frieden TR. Evidence for health decision making—beyond randomized, controlled trials. N Engl J Med. 2017;377(5):465-475.

96. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000;342(25):1887-1892.

97. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(4):MR000034.

98. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-world evidence— what is it and what can it tell us? N Engl J Med. 2016;375(23):2293-2297.

99. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, Barnes KL, Blazeby JM, Brookes ST, et al. The COMET Handbook: version 1.0. Trials. 2017;18(Suppl 3):280.

100. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med.

1996;125(7):605-613.

101. Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Time to review the role of surrogate end points in health policy: state of the art and the way forward. Value Health. 2017;20(3):487-495.

102. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5. Cochrane; 2024.

103. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898.

104. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.

105. 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:j4008.

106. Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. Milbank Q. 2016;94(3):485-514.

107. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. J Gen Intern Med. 2012;27(10):1361-1367.

108. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. Cancer. 2008;113(8 Suppl):2221-2243.

109. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. 1965;58(5):295–300.

110. Lawlor DA, Tilling K, Davey Smith G. Triangulation in aetiological epidemiology. Int J Epidemiol. 2016;45(6):1866-1886.

111. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(1):41-58.

112. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. Mayo Clin Proc. 2012;87(10):982-990.

113. U.S. Food and Drug Administration. Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label". Silver Spring, MD: FDA.

114. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med. 2006;166(9):1021-1026.

115. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. JAMA Intern Med. 2016;176(1):55–63.

116. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Burda BU. Conflict of interest in clinical practice guideline development: a systematic review. PLoS One. 2011;6(10):e25153.

117. Elliott JH, Synnot A, Turner T, Simmonds M, Akl EA, McDonald S, et al. Living systematic review: 1. Introduction—the why, what, when, and how. J Clin Epidemiol. 2017;91:23-30.

118. Akl EA, Meerpohl JJ, Elliott J, Kahale LA, Schünemann HJ; Living Systematic Review Network. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. J Clin Epidemiol. 2017;91:47-53.

119. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.

120. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes (Lond). 2009;33(3):289-295.

121. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. CMAJ. 2011;183(14):E1059-E1066.

122. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond). 2010;34(5):791-799.

123. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. Int J Obes (Lond). 2008;32(6):959-966.

124. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004;363(9403):157-163.

125. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):715-725.

126. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami HO, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. Mayo Clin Proc. 2014;89(3):335-345.

127. de Hollander EL, Bemelmans WJ, Boshuizen HC, Friedrich N, Wallaschofski H, Guallar-Castillón P, et al. The association between waist circumference and risk of mortality considering body mass index in 65-to 74-year-olds: a

meta-analysis of 29 cohorts involving more than 58 000 elderly persons. Int J Epidemiol. 2012;41(3):805-817.

128. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2012;13(3):275-286.

129. National Institute for Health and Care Excellence. Overweight and obesity management. NICE guideline NG246. London: NICE; 2025 (updated 8 January 2026).

130. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Geneva: World Health Organization; 2011.

131. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-1645.

132. Petak S, Barbu CG, Yu EW, Fielding R, Mulligan K, Sabowitz B, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: body composition analysis reporting. J Clin Densitom. 2013;16(4):508-519.

133. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr. 2004;23(6):1430-1453.

134. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. Bone. 2017;104:101–105.

135. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):531-532.

136. Lawman HG, Troiano RP, Perna FM, Wang CY, Fryar CD, Ogden CL. Associations of relative handgrip strength and cardiovascular disease biomarkers in U.S. adults, 2011-2012. Am J Prev Med. 2016;50(6):677-683.

137. Guimarães NS, Reis MG, Tameirão DR, de Castro Cezar NO, Leopoldino AAO, Magno LAV. Factors associated with sarcopenic obesity in Brazilian adults and older people: systematic review and meta-analysis of observational studies. Geriatr Gerontol Int. 2024;24(7):661-674.

138. de Campos GC, Lourenço RA, Lopes CS. Prevalence of sarcopenic obesity and its association with functionality, lifestyle, biomarkers and morbidities in older adults: the FIBRA-RJ Study of Frailty in Older Brazilian Adults. Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e1814.

139. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. Am J Clin Nutr. 2014;99(5):999-1005.

140. Vallis M, Piccinini-Vallis H, Sharma AM, Freedhoff Y. Clinical review: modified 5 As: minimal intervention for obesity counseling in primary care. Can Fam Physician. 2013;59(1):27-31.

141. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):363-370.

142. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1379-1389. doi:10.1093/cid/ciz999.

143. Hassapidou M, Vlassopoulos A, Kalliostra M, Govers E, Mulrooney H, Ells L, et al. European Association for the Study of Obesity position statement on medical nutrition therapy for the management of overweight and obesity in adults developed in collaboration with the European Federation of the Associations of Dietitians. Obes Facts. 2023;16(1):11-28.

144. Brasil. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

145. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. 2001;16(9):606-613.

146. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Arch Intern Med. 2006;166(10):1092-1097.

147. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. Psychol Med. 2005;35(2):245-256.

148. Burridge K, Christensen SM, Golden A, Ingersoll AB, Tondt J, Bays HE. Obesity history, physical exam, laboratory, body composition, and energy expenditure: an Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. Obes Pillars. 2022;1:100007.

149. Field AE, Camargo CA Jr, Ogino S. The merits of subtyping obesity: one size does not fit all. JAMA. 2013;310(20):2147-2148.

150. Acosta A, Camilleri M, Shin A, Vazquez-Roque MI, Iturrino J, Burton D, et al. Quantitative gastrointestinal and psychological traits associated with obesity and response to weight-loss therapy. Gastroenterology. 2015;148(3):537-546.e4.

151. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, Calderon G, Gonzalez D, McRae A, et al. Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: a pragmatic trial in an obesity clinic. Obesity (Silver Spring). 2021;29(4):662-671.

152. Cifuentes L, Ghusn W, Feris F, Campos A, Sacoto D, De la Rosa A, et al. Phenotype tailored lifestyle intervention on weight loss and cardiometabolic risk factors in adults with obesity: a single-centre, non-randomised, proof-of-concept

study. EClinicalMedicine. 2023;58:101923.

153. Anger VE, Formoso J, Katz MT. Escala de Fenotipos de Comportamiento Alimentario (EFCA), análisis factorial confirmatorio y propiedades psicométricas. Nutr Hosp. 2022;39(2):405-410.

154. Pineda-Wieselberg RJ, Soares AH, Napoli TF, Anger VE, Formoso J, Sarto MLL, et al. Validation for Brazilian Portuguese of the Eating Behavior Phenotypes Scale (EFCA): confirmatory factor analysis and psychometric properties. Arch Endocrinol Metab. 2025;69(3):e240404.

155. Pineda-Wieselberg RJ, Soares AH, Napoli TF, Scalissi NM, Salles JEN. Toward precision obesity pharmacotherapy: using the Eating Behavior Phenotype Scale (EFCA) in real-world clinical practice. Nutrients. 2026;18(9):1419.

156. Conceição EM, Mitchell JE, Engel SG, Machado PPP, Lancaster K, Wonderlich SA. What is "grazing"? Reviewing its definition, frequency, clinical characteristics, and impact on bariatric surgery outcomes, and proposing a standardized definition. Surg Obes Relat Dis. 2014;10(5):973–982.

157. Conceição EM, Mitchell JE, Machado PPP, Vaz AR, Pinto-Bastos A, Ramalho S, et al. Repetitive eating questionnaire [Rep(eat)-Q]: enlightening the concept of grazing and psychometric properties in a Portuguese sample. Appetite. 2017;117:351-358.

158. Teodoro MC, Conceição E, Sinval J, de Lourdes M, Neufeld CB. Adaptation, confirmatory factor analysis, and psychometric properties of the Brazilian version of the Repetitive Eating Questionnaire. Int J Eat Disord. 2023;56(4):747-757.

159. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed., text revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.

160. Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. Addict Behav. 1982;7(1):47-55.

161. Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. Rev Bras Psiquiatr. 2001;23(4):215-220.

162. Duarte C, Pinto-Gouveia J, Ferreira C. Expanding binge eating assessment: validity and screening value of the Binge Eating Scale in women from the general population. Eat Behav. 2015;18:41-47.

163. Natacci LC, Ferreira Júnior M. The three factor eating questionnaire - R21: tradução para o português e aplicação em mulheres brasileiras. Rev Nutr. 2011;24(3):383-394.

164. van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. Int J Eat Disord. 1986;5(2):295-315.

165. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24(1):38-48.

166. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, Geliebter A, Gluck ME, Vinai P, et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. Int J Eat Disord. 2010;43(3):241-247.

167. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, Martino NS, Sarwer DB, Wadden TA, et al. The Night Eating Questionnaire (NEQ): psychometric properties of a measure of severity of the Night Eating Syndrome. Eat Behav. 2008;9(1):62-72.

168. Harb ABC, Caumo W, Hidalgo MPL. Tradução e adaptação da versão brasileira do Night Eating Questionnaire. Cad Saude Publica. 2008;24(6):1368-1376.

169. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. Appetite. 2009;52(2):430-436.

170. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. Psychol Addict Behav. 2016;30(1):113-121.

171. Nunes-Neto PR, Köhler CA, Schuch FB, Solmi M, Quevedo J, Maes M, et al. Psychometric properties of the modified Yale Food Addiction Scale 2.0 in a large Brazilian sample. Braz J Psychiatry. 2018;40(4):444-448.

172. Lowe MR, Butryn ML, Didie ER, Annunziato RA, Thomas JG, Crerand CE, et al. The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. Appetite. 2009;53(1):114-118.

173. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. J Psychosom Res. 1985;29(1):71-83.

174. Karlsson J, Persson LO, Sjöström L, Sullivan M. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24(12):1715-1725.

175. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. BMJ. 1999;319(7223):1467-1468.

176. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1).

177. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006;43(6):1317-1325.

178. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of

Endocrinology Clinical Practice Guideline: endocrine work-up in obesity. Eur J Endocrinol. 2020;182(1):G1-G32.

179. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):344-346.

180. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 2012;22(12):1200-1235.

181. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2024;105(4S):S117-S314.

182. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1754-1761.

183. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update. Endocr Pract. 2019;25(12):1346-1359.

184. Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. Obes Rev. 2015;16(12):1081-1093.

185. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):1907-1947.

186. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925-3946.

187. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1715-1744.

188. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(10):2447-2469.

189. Teede HJ, Khomami MB, Morman R, Laven JSE, Joham AE, Costello MF, et al. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. Lancet. 2026;407(10545):2329-39. doi:10.1016/S0140-6736(26)00717-8.

190. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol. 2014;176(3):611–617.

191. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. Cardiovasc Res. 2023;118(18):3434-3450.

192. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526-1540.

193. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. Nat Rev Genet. 2022;23(2):120-133.

194. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023;78(6):1966-1986.

195. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492-542.

196. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023;77(5):1797-1835.

197. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. Am J Gastroenterol. 2017;112(5):740-751.

198. Miller WG, Thienpont LM, Van Uytfanghe K, Clark PM, Lindstedt P, Nilsson G, et al. Toward standardization of insulin immunoassays. Clin Chem. 2009;55(5):1011-1018.

199. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care. 2004;27(6):1487-1495.

200. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011;54(3):1082-1090.

201. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2019;156(6):1717-1730.

202. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. Hepatology. 2018;68(2):763-772.

203. Zibellini J, Seimon RV, Lee CMY, Gibson AA, Hsu MSH, Shapses SA, et al. Does diet-induced weight loss lead to bone

loss in overweight or obese adults? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Bone Miner Res. 2015;30(12):2168-2178.

204. Yu EW, Thomas BJ, Brown JK, Finkelstein JS. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT. J Bone Miner Res. 2012;27(1):119-124.

205. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. Br J Radiol. 2012;85(1009):1-10.

206. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. J Am Diet Assoc. 2005;105(5):775-789.

207. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect calorimetry in clinical practice. J Clin Med. 2019;8(9):1387.

208. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. Circulation. 2019;139(25):e1082-e1143.

209. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2018;72(4):434-447.

210. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2018;138(9):861-870.

211. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;134(24):e653-e699.

212. Duarte RLM, Fonseca LBM, Magalhães-da-Silveira FJ, Silveira EA, Rabahi MF. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a means of screening for obstructive sleep apnea in adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2017;43(6):456-463.

213. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology. 2008;108(5):812-821.

214. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479-504.

215. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and validation of the American Heart Association's PREVENT equations. Circulation. 2024;149(6):430–449.

216. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL, Moster ML, Newman NJ, et al. Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Am J Ophthalmol. 2007;143(4):635-41. doi:10.1016/j.ajo.2006.12.040.

217. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Matthews TD, et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. BMJ. 2010;341:c2701. doi:10.1136/bmj.c2701.

218. Mollan SP, Mitchell JL, Ottridge RS, Aguiar M, Yiangou A, Alimajstorovic Z, et al. Effectiveness of bariatric surgery vs community weight management intervention for the treatment of idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2021;78(6):678-86. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0659.

219. Liu W, Ling J, Chen Y, Wu Y, Lu P. The association between adiposity and the risk of glaucoma: a meta-analysis. J Ophthalmol. 2017;2017:9787450. doi:10.1155/2017/9787450.

220. Xie P, Qiu H, Zhao L, Hu D, Tang H, Lu R, et al. The impact of obesity or overweight on the risk of glaucoma: a meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2026;13:1756819. doi:10.3389/fmed.2026.1756819.

221. Yuan R, Liu K, Cai Y, He F, Xiao X, Zou J. Body shape and risk of glaucoma: a Mendelian randomization. Front Med (Lausanne). 2022;9:999974. doi:10.3389/fmed.2022.999974.

222. Marshall H, Berry EC, Torres SD, Mullany S, Schmidt J, Thomson D, et al. Association between body mass index and primary open-angle glaucoma in three cohorts. Am J Ophthalmol. 2023;245:126-33. doi:10.1016/j.ajo.2022.08.006.

223. Pasquale LR, Willett WC, Rosner BA, Kang JH. Anthropometric measures and their relation to incident primary open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2010;117(8):1521-9. doi:10.1016/j.ophtha.2009.12.017.

224. Jung Y, Han K, Park HYL, Lee SH, Park CK. Metabolic health, obesity, and the risk of developing open-angle glaucoma: metabolically healthy obese patients versus metabolically unhealthy but normal weight patients. Diabetes Metab J. 2020;44(3):414-25. doi:10.4093/dmj.2019.0048.

225. Çekiç B, Doğan B, Erdem Toslak I, Doğan U, Sağlık S, Erol MK. The effect of bariatric surgery on the retrobulbar flow hemodynamic parameters in patients with obesity: color Doppler evaluation. Int Ophthalmol. 2018;38(5):1845-50. doi:10.1007/s10792-017-0662-8.

226. Eroglu SA, Unsal AIA, Verdi F, Omurlu IK, Unuvar T, Anik A. The effect of childhood obesity on intraocular pressure, corneal biomechanics, retinal nerve fiber layer and central macular thickness. J Glaucoma. 2024. doi:10.1097/IJG.0000000000002372.

227. Zhang QY, Tie LJ, Wu SS, Lv PL, Huang HW, Wang WQ, et al. Overweight, obesity, and risk of age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(3):1276-83. doi:10.1167/iovs.15-18637.

228. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. Arch Ophthalmol. 2003;121(6):785-92. doi:10.1001/archopht.121.6.785.

229. Kuan V, Warwick A, Hingorani A, Tufail A, Cipriani V, Burgess S, et al. Association of smoking, alcohol consumption, blood pressure, body mass index, and glycemic risk factors with age-related macular degeneration: a Mendelian randomization study. JAMA Ophthalmol. 2021;139(12):1299-306. doi:10.1001/jamaophthalmol.2021.4601.

230. Niazi S, Moshirfar M, Dastjerdi MH, Niazi F, Doroodgar F, Ambrósio R Jr. Association between obesity and age-related cataract: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Front Nutr. 2024;10:1215212. doi:10.3389/fnut.2023.1215212.

231. Iqbal Z, Kalteniece A, Ferdousi M, Adam S, D'Onofrio L, Ho JH, et al. Corneal keratocyte density and corneal nerves are reduced in patients with severe obesity and improve after bariatric surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021;62(1):20. doi:10.1167/iovs.62.1.20.

232. Gad H, Dauleh H, Chirayath S, Amin R, Pasha M, Elgassim E, et al. Corneal nerve loss in adolescents with obesity and acanthosis nigricans. PLoS One. 2024;19(10):e0309761. doi:10.1371/journal.pone.0309761.

233. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):889-97. doi:10.1111/dom.13172.

234. Bulloch G, Seth I, Zhu Z, Sukumar S, McNab A. Ocular manifestations of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2024;262(1):19-32. doi:10.1007/s00417-023-06103-3.

235. Aiello F, Gallo Afflitto G, Alessandri Bonetti M, Ceccarelli F, Cesareo M, et al. Lax eyelid condition (LEC) and floppy eyelid syndrome (FES) prevalence in obstructive sleep apnea syndrome (OSA) patients: a systematic review and meta-analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023;261(6):1505-14. doi:10.1007/s00417-022-05890-5.

236. Aptel F, Khayi H, Pépin JL, Tamisier R, Levy P, Romanet JP, et al. Association of nonarteritic ischemic optic neuropathy with obstructive sleep apnea syndrome: consequences for obstructive sleep apnea screening and treatment. JAMA Ophthalmol. 2015;133(7):797-804. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0893.

237. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. Arch Ophthalmol. 2008;126(5):692-9. doi:10.1001/archopht.126.5.692.

238. Paik DW, Han K, Kang SW, Ham DI, Kim SJ, Chung TY, et al. Differential effect of obesity on the incidence of retinal vein occlusion with and without diabetes: a Korean nationwide cohort study. Sci Rep. 2020;10. doi:10.1038/s41598-020-67375-x.

239. Boillot A, Zoungas S, Mitchell P, Klein R, Klein B, Ikram MK, et al. Obesity and the microvasculature: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(2):e52708. doi:10.1371/journal.pone.0052708.

240. Ong YT, Wong TY, Klein R, Klein BEK, Mitchell P, Sharrett AR, et al. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. Hypertension. 2013;62(4):706-11. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01414.

241. World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). EF02.2 Lipoedema [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [acesso em 24 out 2026]. Disponível em: https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en

242. Faerber G, Cornely M, Daubert C, Erbacher G, Fink J, Hirsch T, et al. S2k guideline lipedema. J Dtsch Dermatol Ges. 2024;22(9):1303-1315. doi:10.1111/ddg.15513.

243. Kruppa P, Crescenzi R, Faerber G, Forner-Cordero I, Cornely M, Shayan R, et al. Lipedema World Alliance Delphi consensus-based position paper on the definition and management of lipedema: results from the 2023 Lipedema World Congress in Potsdam. Nat Commun. 2026;17:427. doi:10.1038/s41467-025-68232-z.

244. Herbst KL, Kahn LA, Iker E, Ehrlich C, Wright T, McHutchison L, et al. Standard of care for lipedema in the United States. Phlebology. 2021;36(10):779-796. doi:10.1177/02683555211015887.

245. Cornely ME, Hasenberg T, Cornely OA, Ure C, Hettenhausen C, Schmidt J. Persistent lipedema pain in patients after bariatric surgery: a case series of 13 patients. Surg Obes Relat Dis. 2022;18(5):628-633. doi:10.1016/j.soard.2021.12.027.

246. Viana DPC, Câmara LC, Palau RB. Menopause as a critical turning point in lipedema: the estrogen receptor imbalance, intracrine estrogen, and adipose tissue dysfunction model. Int J Mol Sci. 2025;26(15):7074. doi:10.3390/ijms26157074.

247. Busetto L, Schnecke V, Overvad M, Capucci S, Reynoso R, Bravo R, et al. The identification of potential treatment targets to reduce the risk of obesity-related complications: a step toward a treat-to-target approach in obesity management. Obes Sci Pract. 2025;11(6):e70094.

248. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes— 2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1).

249. Sherifali D, Racey M, Fitzpatrick-Lewis D, Greenway M, Sockalingam S, Wada J, et al. Missing the target: a scoping review of the use of percent weight loss for obesity management. Obes Rev. 2025;26(11):e13960.

250. Ryan DH, Yockey SR. Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over. Curr Obes Rep. 2017;6(2):187-194.

251. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-1486.

252. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003;42(5):878-884.

253. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care. 2006;29(9):2102-2107.

254. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018;391(10120):541-551.

255. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez–Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2015;149(2):367-378.

256. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000;284(23):3015-3021.

257. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(12):1263-1273.

258. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;36(1):105-111.

259. Look AHEAD Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(11):913–921.

260. Deanfield J, Lincoff AM, Kahn SE, Emerson SS, Lingvay I, Scirica BM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline and changes in adiposity measurements: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet. 2025;406(10516):2257-2268.

261. Sattar N, Lee MMY. Estimating direct tissue effects versus weight loss effects of incretin-based drugs for obesity on various chronic conditions. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(4):347-354.

262. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.

263. 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. 2004;27(1):155-161.

264. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJV, Toplak H, Schwiers M, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. Diabetes Care. 2014;37(4):912-921.

265. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. N Engl J Med. 2017;376(7):641-651.

266. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.

267. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-1844.

268. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653-662.

269. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA. 2012;307(1):56-65.

270. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(2):145-154.

271. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010;363(10):905-917.

272. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024;390(15):1394–1407.

273. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2025;392(5):427-437.

274. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in

patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet. 2024;404(10454):773-786.

275. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024;391(2):109-121.

276. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, Deanfield J, Brown-Frandsen K, Kahn SE, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. Nat Med. 2024;30(7):2058-2066.

277. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. Gastroenterology. 2020;159(4):1290-1301.

278. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes (Lond). 2016;40(8):1310-1319.

279. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. Arthritis Rheum. 2004;50(5):1501-1510.

280. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. Lancet Oncol. 2009;10(7):653-662.

281. Aminian A, Wilson R, Al-Kurd A, Tu C, Milinovich A, Kroh M, et al. Association of bariatric surgery with cancer risk and mortality in adults with obesity. JAMA. 2022;327(24):2423-2433.

282. Zhou L, Qu H, Yang L, Shou L. Effects of GLP1RAs on pregnancy rate and menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis and systematic review. BMC Endocr Disord. 2023;23(1):245.

283. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2013;168(6):829-843.

284. McElroy SL, Hudson JI, Mitchell JE, Wilfley D, Ferreira-Cornwell MC, Gao J, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine for treatment of adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2015;72(3):235-246.

285. Appolinario JC, Fontenelle LF, Papelbaum M, Bueno JR, Coutinho W. Topiramate use in obese patients with binge eating disorder: an open study. Can J Psychiatry. 2002;47(3):271-273.

286. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, Wadden TA, Allison DB, Brewer ER, et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. Obes Res. 2002;10(10):1049-1056.

287. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2016;16(1):341.

288. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. N Engl J Med. 2017;376(20):1943-1955.

289. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. Nat Med. 2024;30(7):2049-2057.

290. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000;133(2):92-103.

291. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):382-390.

292. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. N Engl J Med. 2011;364(13):1218-1229.

293. Eglseer D, Traxler M, Schoufour JD, Weijs PJM, Voortman T, Boirie Y, et al. Nutritional and exercise interventions in individuals with sarcopenic obesity around retirement age: a systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 2023;81(9):1077-1090.

294. Di Vincenzo O, Minnetti M, Baker JL, Barazzoni R, Boyland E, Busetto L, et al. European Association for the Study of Obesity position statement on the diagnosis and management of obesity in older adults. Obes Facts. 2026;19(4):422-437. doi:10.1159/000549751.

295. Rodriguez PJ, Zhang V, Gratzl S, Do D, Goodwin Cartwright B, Baker C, et al. Discontinuation and reinitiation of dual-labeled GLP-1 receptor agonists among US adults with overweight or obesity. JAMA Netw Open. 2025;8(1):e2457349.

296. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2024;403(10434):e21-e31.

297. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind,

placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9741):595-605.

298. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2011;12(5):e338-e347.

299. Haber R, Zarzour F, Ghezzawi M, Saadeh N, Bacha DS, Al Jebbawi L, et al. The impact of metformin on weight and metabolic parameters in patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2024;26(5):1850-1867.

300. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. JCI Insight. 2019;4(5):e124865.

301. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29(7):767-794.

302. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002.

303. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-216.

304. Raynor HA, Morgan-Bathke M, Baxter SD, Halliday T, Lynch A, Malik N, et al. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: medical nutrition therapy behavioral interventions provided by dietitians for adults with overweight or obesity, 2024. J Acad Nutr Diet. 2024;124(3):408-415.

305. Morgan-Bathke M, Baxter SD, Halliday TM, Lynch A, Malik N, Raynor HA, et al. Weight management interventions provided by a dietitian for adults with overweight or obesity: an Evidence Analysis Center systematic review and meta-analysis. J Acad Nutr Diet. 2023;123(11):1621–1661.e25.

306. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. Lancet. 2011;378(9793):826-837.

307. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. J Acad Nutr Diet. 2016;116(1):129-147.

308. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. Pediatrics. 2023;151(2):e2022060640. doi:10.1542/peds.2022-060640.

309. National Institute for Health and Care Excellence. Maternal and child nutrition: nutrition and weight management in pregnancy, and nutrition in children up to 5 years (NG247). London: NICE; 15 jan 2025.

310. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. JAMA. 2014;312(9):923-933.

311. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2020;369:m696.

312. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med. 2009;360(9):859-873.

313. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. JAMA. 2018;319(7):667-679.

314. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med. 2018;378(25):e34.

315. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, Garcia-Rios A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. Lancet. 2022;399(10338):1876-1885.

316. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008;359(3):229-241.

317. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH–Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001;344(1):3-10.

318. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2015;113(1):1-15.

319. Bueno NB, de Melo ISV, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2013;110(7):1178-1187.

320. Kahleova H, Petersen KF, Shulman GI, Alwarith J, Rembert E, Tura A, et al. Effect of a low-fat vegan diet on body weight, insulin sensitivity, postprandial metabolism, and intramyocellular and hepatocellular lipid levels in overweight adults: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020;3(11):e2025454.

321. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care. 2019;42(5):731-754.

322. English LK, Ard JD, Bailey RL, Bates M, Bazzano LA, Boushey CJ, et al. Evaluation of dietary patterns and all-cause mortality: a systematic review. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2122277.

323. Shan Z, Wang F, Li Y, Baden MY, Bhupathiraju SN, Wang DD, et al. Healthy eating patterns and risk of total and cause-specific mortality. JAMA Intern Med. 2023;183(2):142-153.

324. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada MLC, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. Public Health Nutr. 2019;22(5):936-941.

325. Martins APB, Levy RB, Claro RM, Moubarac JC, Monteiro CA. Participação crescente de produtos ultraprocessados na dieta brasileira (1987-2009). Rev Saude Publica. 2013;47(4):656-665.

326. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. Cell Metab. 2019;30(1):67-77.e3.

327. Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, Mendonça RD, de la Fuente-Arrillaga C, Gómez-Donoso C, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. BMJ. 2019;365:l1949.

328. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). BMJ. 2019;365:l1451.

329. Canhada SL, Luft VC, Giatti L, Duncan BB, Chor D, Fonseca MJM, et al. Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Public Health Nutr. 2020;23(6):1076–1086.

330. Louzada MLC, Baraldi LG, Steele EM, Martins APB, Canella DS, Moubarac JC, et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. Prev Med. 2015;81:9-15.

331. Nilson EAF, Delpino FM, Batis C, Machado PP, Moubarac JC, Cediel G, et al. Premature mortality attributable to ultraprocessed food consumption in 8 countries. Am J Prev Med. 2025;68(6):1091–1099.

332. Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree DN, McGuinness AJ, Gauci S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. BMJ. 2024;384:e077310.

333. Fazzino TL, Rohde K, Sullivan DK. Hyper-palatable foods: development of a quantitative definition and application to the US Food System Database. Obesity (Silver Spring). 2019;27(11):1761-1768.

334. Braesco V, Souchon I, Sauvant P, Haurogné T, Maillot M, Féart C, et al. Ultra-processed foods: how functional is the NOVA system? Eur J Clin Nutr. 2022;76(9):1245-1253.

335. Chen Z, Khandpur N, Desjardins C, Wang L, Monteiro CA, Rossato SL, et al. Ultra-processed food consumption and risk of type 2 diabetes: three large prospective U.S. cohort studies. Diabetes Care. 2023;46(7):1335-1344.

336. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 429, de 8 de outubro de 2020. Dispõe sobre a rotulagem nutricional dos alimentos embalados. Diário Oficial da União; 2020.

337. Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(4):205-218.

338. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet. 2019;393(10170):434-445.

339. World Health Organization. Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023.

340. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, et al. Association of low-and no-calorie sweetened beverages as a replacement for sugar-sweetened beverages with body weight and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e222092. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2092.

341. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):344-55. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3.

342. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. 5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(4):233-46. doi:10.1016/S2213-8587(23)00385-6.

343. Astbury NM, Aveyard P, Nickless A, Hood K, Corfield K, Lowe R, et al. Doctor Referral of Overweight People to Low Energy total diet replacement Treatment (DROPLET): pragmatic randomised controlled trial. BMJ. 2018;362:k3760.

344. Heymsfield SB, van Mierlo CAJ, van der Knaap HCM, Heo M, Frier HI. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(5):537-549.

345. Churuangsuk C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. Diabetologia. 2022;65(1):14-36.

346. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Hooper L, Kiesswetter E, et al. ESPEN practical guideline: clinical

nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr. 2022;41(4):958-89. doi:10.1016/j.clnu.2022.01.024.

347. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, Hassapidou M, Yumuk V, Busetto L; Obesity Management Task Force (OMTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). European guidelines for obesity management in adults with a very low-calorie ketogenic diet: a systematic review and meta-analysis. Obes Facts. 2021;14(2):222-45. doi:10.1159/000515381.

348. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2017;177(7):930–938.

349. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2020;180(11):1491-1499.

350. Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wei X, Zhang P, et al. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. N Engl J Med. 2022;386(16):1495-1504.

351. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2012;96(6):1281-1298.

352. Kim JE, O'Connor LE, Sands LP, Slebodnik MB, Campbell WW. Effects of dietary protein intake on body composition changes after weight loss in older adults: a systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 2016;74(3):210-224.

353. Weijs PJM, Wolfe RR. Exploration of the protein requirement during weight loss in obese older adults. Clin Nutr. 2016;35(2):394-398.

354. Ogilvie AR, Schlussel Y, Sukumar D, Meng L, Shapses SA. Higher protein intake during caloric restriction improves diet quality and attenuates loss of lean body mass. Obesity (Silver Spring). 2022;30(7):1411-1419.

355. Guillet C, Masgrau A, Walrand S, Boirie Y. Impaired protein metabolism: interlinks between obesity, insulin resistance and inflammation. Obes Rev. 2012;13 Suppl 2:51-57.

356. Nunes EA, Colenso-Semple L, McKellar SR, Yau T, Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, et al. Systematic review and meta-analysis of protein intake to support muscle mass and function in healthy adults. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(2):795-810. doi:10.1002/jcsm.12922.

357. De Leon A, Roemmich JN, Casperson SL. Daily dietary protein distribution does not influence changes in body composition during weight loss in women of reproductive years with overweight or obesity: a randomized controlled trial. J Nutr. 2024;154(4):1347-55. doi:10.1016/j.tjnut.2024.02.009.

358. Hudson JL, Kim JE, Paddon-Jones D, Campbell WW. Within-day protein distribution does not influence body composition responses during weight loss in resistance-training adults who are overweight. Am J Clin Nutr. 2017;106(5):1190-6. doi:10.3945/ajcn.117.158246.

359. Binmahfoz A, Dighriri A, Gray C, Gray SR. Effect of resistance exercise on body composition, muscle strength and cardiometabolic health during dietary weight loss in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Sport Exerc Med. 2025;11(3):e002363. doi:10.1136/bmjsem-2024-002363.

360. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. Obesity (Silver Spring). 2023;31(3):703-715.

361. Czernichow S, Rassy N, Carette C, Shoung N, Hu FB, Rives-Lange C. Nutritional and functional outcomes in trials of nutrient-stimulated hormone-based therapy: a systematic mapping review. Obes Rev. 2025;26(5):e13890.

362. Scott Butsch W, Sulo S, Chang AT, Kim JA, Kerr KW, Williams DR, et al. Nutritional deficiencies and muscle loss in adults with type 2 diabetes using GLP-1 receptor agonists: a retrospective observational study. Obes Pillars. 2025;15:100186.

363. Gigliotti L, Warshaw H, Evert A, Dawkins C, Schwartz J, Susie C, et al. Incretin-based therapies and lifestyle interventions: the evolving role of registered dietitian nutritionists in obesity care. J Acad Nutr Diet. 2025;125(3):408-421.

364. Gentinetta S, Sottotetti F, Manuelli M, Cena H. Dietary recommendations for the management of gastrointestinal symptoms in patients treated with GLP-1 receptor agonist. Diabetes Metab Syndr Obes. 2024;17:4817-4824.

365. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: micronutrients. Surg Obes Relat Dis. 2017;13(5):727-741.

366. Georgoulis M, Yiannakouris N, Kechribari I, Lamprou K, Perraki E, Vagiakis E, et al. Dose-response relationship between weight loss and improvements in obstructive sleep apnea severity after a diet/lifestyle interventions: secondary analyses of the "MIMOSA" randomized clinical trial. J Clin Sleep Med. 2022;18(5):1251-1261.

367. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. Am J Clin Nutr. 2005;82(1 Suppl):222S–225S.

368. Thomas JG, Bond DS, Phelan S, Hill JO, Wing RR. Weight-loss maintenance for 10 years in the National Weight Control Registry. Am J Prev Med. 2014;46(1):17-23.

369. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH, et al. Diets with high or low protein content

and glycemic index for weight-loss maintenance. N Engl J Med. 2010;363(22):2102–2113.

370. Batsis JA, Apolzan JW, Bagley PJ, Blunt HB, Divan V, Gill S, et al. A systematic review of dietary supplements and alternative therapies for weight loss. Obesity (Silver Spring). 2021;29(7):1102–1113.

371. Domingos TB, Sichieri R, Salles-Costa R. Sex differences in the relationship between food insecurity and weight status in Brazil. Br J Nutr. 2023;129(2):345-351.

372. Schlüssel MM, Silva AAM, Pérez-Escamilla R, Kac G. Household food insecurity and excess weight/obesity among Brazilian women and children: a life-course approach. Cad Saude Publica. 2013;29(2):219-226.

373. Maia EG, Passos CM, Levy RB, Martins APB, Mais LA, Claro RM. What to expect from the price of healthy and unhealthy foods over time? The case from Brazil. Public Health Nutr. 2020;23(4):579–588.

374. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997;21(10):941–947.

375. Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, et al. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. Obes Rev. 2021;22 Suppl 4:e13273.

376. Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, et al. Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: an overview of 12 systematic reviews and 149 studies. Obes Rev. 2021;22 Suppl 4:e13256.

377. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(4):CD003817.

378. Lang JJ, Prince SA, Merucci K, Cadenas-Sanchez C, Chaput JP, Fraser BJ, et al. Cardiorespiratory fitness is a strong and consistent predictor of morbidity and mortality among adults: an overview of meta-analyses representing over 20.9 million observations from 199 unique cohort studies. Br J Sports Med. 2024;58(10):556-566.

379. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. BMJ. 2018;361:k1651.

380. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. Lancet. 2015;386(9990):266-273.

381. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med. 2020;54(24):1451-1462.

382. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. JAMA. 2018;320(19):2020-2028.

383. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc. 2011;43(7):1334-1359.

384. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA. 2009;301(19):2024-2035.

385. Mandsager K, Harb S, Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. JAMA Netw Open. 2018;1(6):e183605.

386. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IBH, Pittaras A, Doumas M, Murphy R, et al. Cardiorespiratory fitness and mortality risk across the spectra of age, race, and sex. J Am Coll Cardiol. 2022;80(6):598-609.

387. Weeldreyer NR, De Guzman JC, Paterson C, Allen JD, Gaesser GA, Angadi SS. Cardiorespiratory fitness, body mass index and mortality: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2025;59(5):339-346.

388. García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Ramírez-Vélez R, Ruiz JR, Ortega FB, Lee DC, et al. Muscular strength as a predictor of all-cause mortality in an apparently healthy population: a systematic review and meta-analysis of data from approximately 2 million men and women. Arch Phys Med Rehabil. 2018;99(10):2100-2113.e5.

389. Momma H, Kawakami R, Honda T, Sawada SS. Muscle-strengthening activities are associated with lower risk and mortality in major non-communicable diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Br J Sports Med. 2022;56(13):755-763.

390. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, et al. The association of resistance training with mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(15):1647-1665.

391. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance training for older adults: position statement from the National Strength and Conditioning Association. J Strength Cond Res. 2019;33(8):2019-2052.

392. Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV, et al. Myosteatosis in the context of skeletal muscle function deficit: an interdisciplinary workshop at the National Institute on Aging. Front Physiol. 2020;11:963.

393. Sardeli AV, Komatsu TR, Mori MA, Gáspari AF, Chacon-Mikahil MPT. Resistance training prevents muscle loss induced by caloric restriction in obese elderly individuals: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2018;10(4):423. doi:10.3390/nu10040423.

394. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2012;57(1):157-166.

395. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, Shields AT, Piner LW, Bales CW, et al. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. J Appl Physiol (1985). 2012;113(12):1831-1837.

396. Lopez P, Radaelli R, Taaffe DR, Galvão DA, Newton RU, Nonemacher ER, et al. Moderators of resistance training effects in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. Med Sci Sports Exerc. 2022;54(11):1804-1816.

397. Wewege M, van den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2017;18(6):635-646.

398. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de atividade física para a população brasileira. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

399. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. Med Sci Sports Exerc. 2009;41(2):459-471.

400. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. Lancet. 2016;388(10051):1302-1310.

401. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. BMJ. 2019;366:l4570.

402. Paluch AE, Bajpai S, Bassett DR, Carnethon MR, Ekelund U, Evenson KR, et al. Daily steps and all-cause mortality: a meta-analysis of 15 international cohorts. Lancet Public Health. 2022;7(3):e219-e228.

403. Ekelund U, Tarp J, Ding D, Sanchez-Lastra MA, Dalene KE, Anderssen SA, et al. Deaths potentially averted by small changes in physical activity and sedentary time: an individual participant data meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet. 2026;407(10526):339-349.

404. Stamatakis E, Ahmadi MN, Gill JMR, Thøgersen-Ntoumani C, Gibala MJ, Doherty A, et al. Association of wearable device-measured vigorous intermittent lifestyle physical activity with mortality. Nat Med. 2022;28(12):2521-2529.

405. O'Donovan G, Lee IM, Hamer M, Stamatakis E. Association of "weekend warrior" and other leisure time physical activity patterns with risks for all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality. JAMA Intern Med. 2017;177(3):335-342.

406. Jakicic JM, Marcus BH, Lang W, Janney C. Effect of exercise on 24-month weight loss maintenance in overweight women. Arch Intern Med. 2008;168(14):1550-1559.

407. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. N Engl J Med. 2021;384(18):1719-1730.

408. Jensen SBK, Blond MB, Sandsdal RM, Olsen LM, Juhl CR, Lundgren JR, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, GLP-1 receptor agonist, or both combined followed by one year without treatment: a post-treatment analysis of a randomised placebo-controlled trial. EClinicalMedicine. 2024;69:102475.

409. Catenacci VA, Ostendorf DM, Pan Z, Bing K, Wayland LT, Seyoum E, et al. The impact of timing of exercise initiation on weight loss: an 18-month randomized clinical trial. Obesity (Silver Spring). 2019;27(11):1828-1838.

410. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, Harding AT, Horan SA, Beck BR. High-intensity resistance and impact training improves bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis: the LIFTMOR randomized controlled trial. J Bone Miner Res. 2018;33(2):211-220.

411. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;147(6):357-369.

412. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine. Med Sci Sports Exerc. 2022;54(2):353-368.

413. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. Nat Rev Cardiol. 2018;15(12):731-743.

414. Hunter DJ, Beavers DP, Eckstein F, Guermazi A, Loeser RF, Nicklas BJ, et al. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: 18-month radiographic and MRI outcomes. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(7):1090-1098.

415. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. J Psychiatr Res. 2016;77:42-51.

416. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic

diseases. Scand J Med Sci Sports. 2015;25 Suppl 3:1-72.

417. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, et al. Updating ACSM's recommendations for exercise preparticipation health screening. Med Sci Sports Exerc. 2015;47(11):2473-2479.

418. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U; Lancet Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. Lancet. 2012;380(9838):247-257.

419. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. Lancet Glob Health. 2018;6(10):e1077-e1086.

420. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 719, de 7 de abril de 2011. Institui o Programa Academia da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União; 2011.

421. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. Circulation. 2012;125(9):1157-1170.

422. Butryn ML, Webb V, Wadden TA. Behavioral treatment of obesity. Psychiatr Clin North Am. 2011;34(4):841-859.

423. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, et al. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. Ann Behav Med. 2013;46(1):81-95.

424. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. Diabetes Care. 2002;25(12):2165-2171.

425. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study. Obesity (Silver Spring). 2014;22(1):5-13.

426. Ohkuma T, Hirakawa Y, Nakamura U, Kiyohara Y, Kitazono T, Ninomiya T. Association between eating rate and obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond). 2015;39(11):1589–1596.

427. Power D, Jones A, Keyworth C, Dhir P, Griffiths A, Shepherd K, et al. Emotional eating interventions for adults living with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of behaviour change techniques. J Hum Nutr Diet. 2025;38(1):e13410.

428. Konttinen H. Emotional eating and obesity in adults: the role of depression, sleep and genes. Proc Nutr Soc. 2020;79(3):283-289.

429. Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R, Antel J, Dieguez C, de Jong J, et al. "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior. Neurosci Biobehav Rev. 2014;47:295–306.

430. Forman EM, Butryn ML, Manasse SM, Crosby RD, Goldstein SP, Wyckoff EP, et al. Acceptance-based versus standard behavioral treatment for obesity: results from the Mind Your Health randomized controlled trial. Obesity (Silver Spring). 2016;24(10):2050-2056.

431. Stunkard AJ, Allison KC. Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(1):1-12.

432. Westenhoefer J, Stunkard AJ, Pudel V. Validation of the flexible and rigid control dimensions of dietary restraint. Int J Eat Disord. 1999;26(1):53-64.

433. 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: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;320(11):1172-1191.

434. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Behavioral weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2018;320(11):1163-1171.

435. Samdal GB, Eide GE, Barth T, Williams G, Meland E. Effective behaviour change techniques for physical activity and healthy eating in overweight and obese adults; systematic review and meta-regression analyses. Int J Behav Nutr Phys Act. 2017;14(1):42.

436. Hawkins LK, Burns L, Swancutt D, Moghadam S, Pinkney J, Tarrant M; PROGROUP Programme Team. Which components of behavioral weight management programs are essential for weight loss in people living with obesity? A rapid review of systematic reviews. Obes Rev. 2024;25(10):e13798.

437. Preuhs K, Eekhout I, Andree R, van Keulen H, van Empelen P. Effective behavior change techniques for successful weight loss and weight loss maintenance among adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2026;27(9):e70195.

438. Burke LE, Wang J, Sevick MA. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. J Am Diet Assoc. 2011;111(1):92-102.

439. Zheng Y, Klem ML, Sereika SM, Danford CA, Ewing LJ, Burke LE. Self-weighing in weight management: a systematic literature review. Obesity (Silver Spring). 2015;23(2):256-265.

440. Wing RR, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. N Engl J Med. 2006;355(15):1563-1571.

441. Krukowski RA, Denton AH, König LM. Impact of feedback generation and presentation on self-monitoring behaviors, dietary intake, physical activity, and weight: a systematic review and meta-analysis. Int J Behav Nutr Phys Act. 2024;21(1):3.

442. Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE, Sigal RJ, Campbell TS, Hemmelgarn BR. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2011;12(9):709-723.

443. Michalopoulou M, Ferrey AE, Harmer G, Goddard L, Kebbe M, Theodoulou A, et al. Effectiveness of motivational interviewing in managing overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2022;175(6):838-850.

444. Lillis J, Niemeier HM, Thomas JG, Unick J, Ross KM, Leahey TM, et al. A randomized trial of an acceptance-based behavioral intervention for weight loss in people with high internal disinhibition. Obesity (Silver Spring). 2016;24(12):2509-2514.

445. Gibson EL. The psychobiology of comfort eating: implications for neuropharmacological interventions. Behav Pharmacol. 2012;23(5-6):442-460.

446. Carrière K, Khoury B, Günak MM, Knäuper B. Mindfulness-based interventions for weight loss: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2018;19(2):164-177.

447. Rogers JM, Ferrari M, Mosely K, Lang CP, Brennan L. Mindfulness-based interventions for adults who are overweight or obese: a meta-analysis of physical and psychological health outcomes. Obes Rev. 2017;18(1):51-67.

448. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. Psychol Rev. 1977;84(2):191-215.

449. Wing RR, Jeffery RW. Benefits of recruiting participants with friends and increasing social support for weight loss and maintenance. J Consult Clin Psychol. 1999;67(1):132-138.

450. Paul-Ebhohimhen V, Avenell A. A systematic review of the effectiveness of group versus individual treatments for adult obesity. Obes Facts. 2009;2(1):17-24.

451. Marlatt GA, Gordon JR, editors. Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. New York: Guilford Press; 1985.

452. Middleton KMR, Patidar SM, Perri MG. The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2012;13(6):509-517.

453. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araújo-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. 2014;348:g2646.

454. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med. 2005;353(20):2111-2120.

455. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(14):1403-1413.

456. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med. 2023;29(11):2909-2918.

457. Jastreboff AM, Ard JD, Hall KD, Kaplan LM, Krumholz HM, Van Name M, et al. Obesity science, research gaps, and opportunities in the new era of obesity medicines: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 2026. doi:10.1210/endrev/bnag025.

458. Hutchesson MJ, Rollo ME, Krukowski R, Ells L, Harvey J, Morgan PJ, et al. eHealth interventions for the prevention, treatment and maintenance of overweight and obesity in adults: a systematic review with meta-analysis. Obes Rev. 2015;16(5):376-392.

459. National Institute for Health and Care Excellence. Behaviour change: digital and mobile health interventions. NICE guideline NG183. London: NICE; 2020.

460. Mohr DC, Cuijpers P, Lehman K. Supportive accountability: a model for providing human support to enhance adherence to eHealth interventions. J Med Internet Res. 2011;13(1):e30.

461. O'Driscoll R, Turicchi J, Beaulieu K, Scott S, Matu J, Deighton K, et al. How well do activity monitors estimate energy expenditure? A systematic review and meta-analysis of the validity of current technologies. Br J Sports Med. 2020;54(6):332-340.

462. Jakicic JM, Davis KK, Rogers RJ, King WC, Marcus MD, Helsel D, et al. Effect of wearable technology combined with a lifestyle intervention on long-term weight loss: the IDEA randomized clinical trial. JAMA. 2016;316(11):1161-1171.

463. Ryan L, Coyne R, Heary C, Birney S, Crotty M, Dunne R, et al. Weight stigma experienced by patients with obesity in healthcare settings: a qualitative evidence synthesis. Obes Rev. 2023;24(10):e13606.

464. Puhl RM, Himmelstein MS, Pearl RL. Weight stigma as a psychosocial contributor to obesity. Am Psychol. 2020;75(2):274-289.

465. Tomiyama AJ, Carr D, Granberg EM, Major B, Robinson E, Sutin AR, et al. How and why weight stigma drives the

obesity 'epidemic' and harms health. BMC Med. 2018;16(1):123.

466. Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone SV. Association between ADHD and obesity: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2016;173(1):34-43.

467. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;134(18):e367-e386.

468. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(3):220-229.

469. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. Asian J Psychiatr. 2016;21:51-66.

470. St-Onge MP, Aggarwal B, Fernandez-Mendoza J, Johnson D, Kline CE, Knutson KL, et al.; American Heart Association. Multidimensional sleep health: definitions and implications for cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2025;18:e000139.

471. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation. 2022;146(5):e18-e43.

472. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. Sleep. 2015;38(6):843-844.

473. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Heart Assoc. 2017;6(9):e005947.

474. Liu TZ, Xu C, Rota M, Cai H, Zhang C, Shi MJ, et al. Sleep duration and risk of all-cause mortality: a flexible, non-linear, meta-regression of 40 prospective cohort studies. Sleep Med Rev. 2017;32:28-36.

475. Covassin N, Singh P, McCrady-Spitzer SK, St Louis EK, Calvin AD, Levine JA, et al. Effects of experimental sleep restriction on energy intake, energy expenditure, and visceral obesity. J Am Coll Cardiol. 2022;79(13):1254-1265.

476. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. Ann Intern Med. 2010;153(7):435-441.

477. Wang X, Sparks JR, Bowyer KP, Youngstedt SD. Influence of sleep restriction on weight loss outcomes associated with caloric restriction. Sleep. 2018;41(5):zsy027.

478. Tasali E, Wroblewski K, Kahn E, Kilkus J, Schoeller DA. Effect of sleep extension on objectively assessed energy intake among adults with overweight in real-life settings: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2022;182(4):365-374.

479. Arab A, Karimi E, Garaulet M, Scheer FAJL. Social jetlag and obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2024;25(3):e13664.

480. Bouman EJ, Beulens JWJ, Groeneveld L, de Kruijk RS, Schoonmade LJ, Remmelzwaal S, et al. The association between social jetlag and parameters of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Sleep Res. 2023;32(3):e13770.

481. Lotti S, Pagliai G, Colombini B, Sofi F, Dinu M. Chronotype differences in energy intake, cardiometabolic risk parameters, cancer, and depression: a systematic review with meta-analysis of observational studies. Adv Nutr. 2022;13(1):269-281.

482. Liu Q, Shi J, Duan P, Liu B, Li T, Wang C, et al. Is shift work associated with a higher risk of overweight or obesity? A systematic review of observational studies with meta-analysis. Int J Epidemiol. 2018;47(6):1956-1971.

483. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010;11(5):441-446.

484. Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, Millman RP, Zammit G, Walkup MP, et al. Effects of weight loss on obstructive sleep apnea severity: ten-year results of the Sleep AHEAD study. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(2):221-229.

485. Caples SM, Anderson WM, Calero K, Howell M, Hashmi SD. Use of polysomnography and home sleep apnea tests for the longitudinal management of obstructive sleep apnea in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical guidance statement. J Clin Sleep Med. 2021;17(6):1287-1293.

486. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. Thorax. 2015;70(3):258-264.

487. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(3):e6-e24.

488. Chan WS, Levsen MP, McCrae CS. A meta-analysis of associations between obesity and insomnia diagnosis and symptoms. Sleep Med Rev. 2018;40:170-182.

489. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, Carney CE, Harrington JJ, Lichstein KL, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2021;17(2):255-262.

490. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307-349.

491. Petimar J, Young JG, Yu H, Rifas-Shiman SL, Daley MF, Heerman WJ, et al. Medication-induced weight change across common antidepressant treatments: a target trial emulation study. Ann Intern Med. 2024;177(8):993-1003. doi:10.7326/M23-2742.

492. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(4):e94112.

493. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2020;7(1):64-77.

494. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2019;21(2):293-302.

495. Nigg JT, Johnstone JM, Musser ED, Long HG, Willoughby MT, Shannon J. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: new data and meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2016;43:67-79.

496. Crone C, Fochtmann LJ, Attia E, Boland R, Escobar J, Fornari V, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. Am J Psychiatry. 2023;180(2):167-171.

497. Brownley KA, Berkman ND, Peat CM, Lohr KN, Cullen KE, Bann CM, et al. Binge-eating disorder in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;165(6):409-420.

498. Hilbert A, Petroff D, Herpertz S, Pietrowsky R, Tuschen-Caffier B, Vocks S, et al. Meta-analysis of the efficacy of psychological and medical treatments for binge-eating disorder. J Consult Clin Psychol. 2019;87(1):91-105.

499. Kaur J, Dang AB, Gan J, An Z, Krug I. Night eating syndrome in patients with obesity and binge eating disorder: a systematic review. Front Psychol. 2022;12:766827.

500. U.S. Food and Drug Administration. Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. Silver Spring, MD: FDA; 11 January 2024.

501. U.S. Food and Drug Administration. FDA requests removal of suicidal behavior and ideation warning from glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) medications. Drug Safety Communication [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 13 jan 2026 [atualizado em 3 abr 2026].

502. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 April 2024. Amsterdam: EMA; 12 April 2024.

503. Wadden TA, Brown GK, Egebjerg C, Frenkel O, Goldman B, Kushner RF, et al. Psychiatric safety of semaglutide for weight management in people without known major psychopathology: post hoc analysis of the STEP 1, 2, 3, and 5 trials. JAMA Intern Med. 2024;184(11):1290-1300.

504. Ueda P, Söderling J, Wintzell V, Svanström H, Pazzagli L, Eliasson B, et al. GLP-1 receptor agonist use and risk of suicide death. JAMA Intern Med. 2024;184(11):1301-1312.

505. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. Nat Med. 2024;30(1):168-176.

506. King WC, Chen JY, Mitchell JE, Kalarchian MA, Steffen KJ, Engel SG, et al. Prevalence of alcohol use disorders before and after bariatric surgery. JAMA. 2012;307(23):2516-2525.

507. Aubin HJ, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4439.

508. Emmer C, Bosnjak M, Mata J. The association between weight stigma and mental health: a meta-analysis. Obes Rev. 2020;21(1):e12935.

509. Warkentin LM, Das D, Majumdar SR, Johnson JA, Padwal RS. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Obes Rev. 2014;15(3):169-182.

510. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. Clin Obes. 2017;7(5):273-289.

511. Peterhänsel C, Petroff D, Klinitzke G, Kersting A, Wagner B. Risk of completed suicide after bariatric surgery: a systematic review. Obes Rev. 2013;14(5):369-382.

512. Castaneda D, Popov VB, Wander P, Thompson CC. Risk of suicide and self-harm is increased after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2019;29(1):322-333.

513. Kanj A, Levine D. Overcoming obesity: weight-loss drugs are underused. Cleve Clin J Med. 2020;87(10):602-604. doi:10.3949/ccjm.87a.19102.

514. Saxon DR, Iwamoto SJ, Mettenbrink CJ, McCormick E, Arterburn D, Daley MF, et al. Antiobesity medication use in 2.2 million adults across eight large health care organizations: 2009-2015. Obesity (Silver Spring). 2019;27(12):1975-81. doi:10.1002/oby.22581.

515. Kim C, Ross JS, Jastreboff AM, Meeker D, Freedman H, Krumholz HM, et al. Uptake of and disparities in semaglutide and tirzepatide prescribing for obesity in the US. JAMA. 2025;333(24):2203-6. doi:10.1001/jama.2025.4735.

516. Roser P, Bajaj SS, Stanford FC. International lack of equity in modern obesity therapy: the critical need for change in health policy. Int J Obes (Lond). 2022;46:1571-1572. doi:10.1038/s41366-022--01176-2.

517. Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, Kolotkin RL, Kyle TK, Look M, et al. Perceptions of barriers to effective obesity care: results from the National ACTION Study. Obesity (Silver Spring). 2018;26(1):61-9. doi:10.1002/oby.22054.

518. Mastrocola MR, Roque SS, Benning LV, Stanford FC. Obesity education in medical schools, residencies, and fellowships throughout the world: a systematic review. Int J Obes (Lond). 2020;44(2):269-79. doi:10.1038/s41366-019-0453-6.

519. Campos A, Fantasia KL, Rizo I. Knowledge, attitudes, and practices in obesity among trained and in-training primary care providers in an urban safety-net hospital system. Obes Pillars. 2025;15:100185. doi:10.1016/j.obpill.2025.100185.

520. Khamseh ME, Emami Z, Iranpour A, Mahmoodian R, Amouei E, Tizmaghz A, et al. Attitude and belief of healthcare professionals towards effective obesity care and perception of barriers; an updated systematic review and meta-analysis. Arch Iran Med. 2023;26(9):529-41. doi:10.34172/aim.2023.78.

521. Bannuru RR; American Diabetes Association Professional Practice Committee for Obesity. Introduction and methodology: Standards of Care in Overweight and Obesity—2025. BMJ Open Diabetes Res Care. 2025;13(Suppl 1):e004928. doi:10.1136/bmjdrc-2025-004928.

522. Lindner SR, Coelho EBS, Colussi CF, Warmling D, Araújo CAH, Faust SB, et al. Cuidado de pessoas com sobrepeso e obesidade na Atenção Primária: contribuições de uma especialização a distância na atuação médica. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2024;19(46):4362. doi:10.5712/rbmfc19(46)4362.

523. Minnetti M, Barazzoni R, Batsis JA, Busetto L, Yumuk V, Poggiogalle E, et al. The integration of lifestyle modification advice and diet and physical exercise interventions: cornerstones in the management of obesity with incretin mimetics. Obes Facts. 2026;19(3):310-326. doi:10.1159/000548370.

524. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025;393(1):26-36.

525. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997;337(9):581-8. doi:10.1056/NEJM199708283370901.

526. European Medicines Agency. The European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Acomplia [comunicado de imprensa]. London: EMA; 23 out 2008. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-suspension-marketing-authorisation-acomplia

527. U.S. Food and Drug Administration. FDA requests the withdrawal of the weight-loss drug Belviq, Belviq XR (lorcaserin) from the market [Drug Safety Communication]. Silver Spring (MD): FDA; 13 fev 2020. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market

528. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Diário Oficial da União. 10 out 2011.

529. Brasil. Congresso Nacional. Decreto Legislativo nº 273, de 4 de setembro de 2014. Susta a Resolução RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União. 5 set 2014;Seção 1:1.

530. Brasil. Lei nº 13.454, de 23 de junho de 2017. Autoriza a produção, a comercialização e o consumo, sob prescrição médica, dos anorexígenos sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol. Diário Oficial da União. 26 jun 2017.

531. Brasil. Supremo Tribunal Federal. Ação Direta de Inconstitucionalidade nº 5.779/DF. Requerente: Confederação Nacional dos Trabalhadores na Saúde. Relator: Min. Nunes Marques. Julgamento em 14 out 2021.

532. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom: further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. J Biol Chem. 1992;267(11):7402-5. doi:10.1016/S0021-9258(18)42531-8.

533. Ardehali H. Joel Habener, Svetlana Mojsov, and Lotte Bjerre Knudsen awarded Lasker prize for pioneering work on GLP-1. J Clin Invest. 2024;134(19):e186225. doi:10.1172/JCI186225.

534. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014 [comunicado de imprensa]. Silver Spring (MD): FDA; 4 jun 2021.

535. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new medication for chronic weight management [comunicado de imprensa]. Silver Spring (MD): FDA; 8 nov 2023. Disponível em:

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management

536. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(14):1414-1425.

537. West S, Scragg J, Aveyard P, Oke JL, Willis L, Haffner SJP, et al. Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2026;392:e085304. doi:10.1136/bmj-2025-085304.

538. Nong K, Shi Q, Xie X, Wang Y, Agarwal A, Guyatt GH, et al. Comparative effects of drugs for adults with overweight or obesity: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2026;394:e372161.

539. Lu Q, Bao Y, Lu F, Sumithran P, O'Brien TJ, Yue Q, et al. Exploring population-and sex-specific disease trajectories for multimorbidities among individuals with overweight or obesity: a retrospective cohort study in UK Biobank. Diabetes Obes Metab. 2025. doi:10.1111/dom.16576.

540. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(4):253-263. doi:10.1016/S2213-8587(22)00033-X.

541. Shan J, Yin R, Panuthai S. Body mass index and multimorbidity risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2024;123:105418. doi:10.1016/j.archger.2024.105418.

542. Delpino FM, Dos Santos Rodrigues AP, Petarli GB, Machado KP, Flores TR, Batista SR, et al. Overweight, obesity and risk of multimorbidity: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Obes Rev. 2023;24(6):e13562. doi:10.1111/obr.13562.

543. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016;375(8):794-798. doi:10.1056/NEJMsr1606602.

544. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de medicamentos registrados e bulas [Internet]. Brasília: Anvisa; [acesso em 21 out 2026].

545. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-approved drugs [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; [acesso em 21 out 2026].

546. European Medicines Agency. Medicines: European public assessment reports [Internet]. Amsterdam: EMA; [acesso em 21 out 2026].

547. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014. Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina. Diário Oficial da União. 26 set 2014.

548. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 1.747, de 29 de abril de 2026. Atualização da posologia do medicamento Wegovy (semaglutida 7,2 mg). Diário Oficial da União. 2026.

549. Teva Pharmaceuticals. ADIPEX-P (phentermine hydrochloride): prescribing information. Parsippany, NJ: Teva; 2024.

550. Diethylpropion hydrochloride tablets: prescribing information. DailyMed [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine; 2025.

551. Rhythm Pharmaceuticals. IMCIVREE (setmelanotide) injection: prescribing information. Boston, MA: Rhythm; 2026.

552. Ciudin A, Baker JL, Belančić A, Busetto L, Dicker D, Fábryová Ľ, et al. Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the European Association for the Study of Obesity (EASO): 2026 update. Nat Med. 2026;32(6):1962-1966. doi:10.1038/s41591-026--04397-4.

553. Qaseem A, Cross JT Jr, Harrod CS, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Pharmacologic treatments with lifestyle modifications in nonpregnant adults with overweight or obesity in outpatient settings: a living clinical guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2026. doi:10.7326/ANNALS-25-02714.

554. Alexander L, Purnell JQ, Burridge K, Cornier MA, Golden A, Horn DB, et al. Joint TOS/OMA/OAC expert guidance statement on the pharmacological management of United States adults with overweight or obesity using the GRADE approach. Obesity (Silver Spring). 2026;34(4):851-870. doi:10.1002/oby.70164.

555. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Obesity. Pharmacologic treatment of obesity in adults: Standards of Care in Overweight and Obesity. Diabetes Obes Cardiometab Care. 2026;1(1):5-36. doi:10.2337/doci25-0008.

556. Tondt J, Orr M, Damian A, Magee J, Okubo N, Manalac R, et al. 2026 Obesity Algorithm [Internet]. Obesity Medicine Association; 2026 [acesso em 21 out 2026]. Disponível em: https://obesitymedicine.org/resources/obesity-algorithm/

557. Gilbert O, Gulati M, Gluckman TJ, Kittleson MM, Rikhi R, Saseen JJ, et al. 2025 concise clinical guidance: an ACC expert consensus statement on medical weight management for optimization of cardiovascular health: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2025;86(7). doi:10.1016/j.jacc.2025.05.024.

558. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):342-362.

559. The Obesity Society. The Obesity Society statement on safety concerns related to compounded GLP-1 [Internet]. Silver Spring, MD: TOS; 12 mar 2026 [acesso em 21 out 2026]. Disponível em: https://www.obesity.org/the-obesity-society-statement-on-safety-concerns-related-to-compounded-glp-1/

560. McGowan B, Ciudin A, Baker JL, Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, et al. Development of the European Association for the Study of Obesity (EASO) GRADE-based framework on the pharmacological treatment of obesity: design and methodological aspects. Obes Facts. 2026;19(1):84-92. doi:10.1159/000546855.

561. European Medicines Agency. Mysimba: Article 20 procedure (EMEA/H/A-20/1530) – assessment of long-term cardiovascular safety [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025.

562. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Contrave® (naltrexona/bupropiona): risco cardiovascular a longo prazo e novas recomendações sobre avaliação anual. Carta aos profissionais de saúde [Internet]. Brasília: Anvisa; 29 jun 2026.

563. VIVUS LLC. Qsymia (phentermine and topiramate extended-release capsules): prescribing information. Drugs@FDA; 2026. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/022580s032lbl.pdf

564. Wharton S, Freitas P, Hjelmesæth J, Kabisch M, Kandler K, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide 7·2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(11):949-963.

565. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10278):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0.

566. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(7):687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676.

567. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). Obesity (Silver Spring). 2012;20(2):330-342. doi:10.1038/oby.2011.330.

568. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2009;374(9701):1606-1616. doi:10.1016/S0140-6736(09)61375-1.

569. Gasoyan H, Butsch WS, Schulte R, Casacchia NJ, Le P, Boyer CB, et al. Changes in weight and glycemic control following obesity treatment with semaglutide or tirzepatide by discontinuation status. Obesity (Silver Spring). 2025;33(9):1657-1667.

570. Horn DB, Aronne LJ, Wharton S, Bays HE, le Roux CW, Srinath R, et al. Tirzepatide for maintenance of bodyweight reduction in people with obesity in the USA (SURMOUNT-MAINTAIN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2026;407:2305-2318.

571. Wharton S, Lingvay I, Bogdanski P, Duque do Vale R, Jacob S, Karlsson T, et al. Oral semaglutide at a dose of 25 mg in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. 2025;393(11):1077-1087.

572. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med. 2015;373(1):11-22.

573. Wharton S, Aronne LJ, Stefanski A, Alfaris NF, Ciudin A, Yokote K, et al. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist for obesity treatment. N Engl J Med. 2025;393(18):1796-1806.

574. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9774):1341-1352.

575. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(12):960-970.

576. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. JAMA. 2022;327(2):138-150. doi:10.1001/jama.2021.23619.

577. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519.

578. 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. 2018;154(5):1309-1319.e7. doi:10.1053/j.gastro.2017.12.024.

579. Iannone A, Natale P, Palmer SC, Nicolucci A, Rendina M, Giorgino F, et al. Clinical outcomes associated with drugs for obesity and overweight: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2023;25(9):2535-2544. doi:10.1111/dom.15138.

580. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss,

cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2025;79:103020. doi:10.1016/j.eclinm.2024.103020.

581. Gasoyan H, Pfoh ER, Schulte R, Le P, Butsch WS, Rothberg MB. One-year weight reduction with semaglutide or liraglutide in clinical practice. JAMA Netw Open. 2024;7(9):e2433326.

582. Do D, Lee T, Peasah SK, Good CB, Inneh A, Patel U. GLP-1 receptor agonist discontinuation among patients with obesity and/or type 2 diabetes. JAMA Netw Open. 2024;7(5):e2413172.

583. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Chao AM, Ho W, Halpern B, et al. Orforglipron for maintenance of body weight reduction: the double-blind, randomized phase 3b ATTAIN-MAINTAIN trial. Nat Med. 2026;32(7):2679-2687.

584. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes (Lond). 2013;37(11):1443-1451. doi:10.1038/ijo.2013.120. Errata em: doi:10.1038/ijo.2013.148; Int J Obes (Lond). 2015;39:187.

585. 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. Lancet. 1998;352(9123):167-172. doi:10.1016/S0140-6736(97)11509-4.

586. 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. 1999;281(3):235-242. doi:10.1001/jama.281.3.235.

587. Richelsen B, Tonstad S, Rössner 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. 2007;30(1):27-32. doi:10.2337/dc06-0210.

588. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. Am J Clin Nutr. 2012;95(2):297-308. doi:10.3945/ajcn.111.024927.

589. National Institute for Health and Care Excellence. Semaglutide for managing overweight and obesity. Technology appraisal guidance TA875. London: NICE; 2023 [citado 23 out 2026]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta875

590. National Institute for Health and Care Excellence. Tirzepatide for managing overweight and obesity. Technology appraisal guidance TA1026. London: NICE; 2024 [atualizado 2025; citado 23 out 2026]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1026

591. Pedersen SD, Manjoo P, Dash S, Jain A, Pearce N, Poddar M. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: pharmacotherapy for obesity management in adults (2025 update) [Internet]. Edmonton: Obesity Canada; 2025. Disponível em: https://obesitycanada.ca/wp-content/uploads/2025/08/11-Canadian-Adult-Obesity-CPG-Pharmacotherapy-2025-update.pdf

592. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova novas indicações para semaglutida e tezepelumabe [Internet]. Brasília: Anvisa; 2 fev 2026.

593. Health Canada. Regulatory decision summary: Wegovy (semaglutide) [Internet]. Ottawa: Health Canada; 2021–2025. Disponível em: https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/RDS00896

594. Health Canada. Regulatory decision summary: Wegovy (semaglutide), cardiovascular risk reduction [Internet]. Ottawa: Health Canada; 2024. Disponível em: https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/RDS1764967113004

595. Novo Nordisk Canada. Wegovy (semaglutide injection): product monograph. Mississauga (ON): Novo Nordisk Canada; 2025. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00082777.PDF

596. Health Canada. Canada approves first generic semaglutide for weight loss [Internet]. Ottawa: Health Canada; 29 jun 2026. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2026/06/canada-approves-first-generic-semaglutide-for-weight-loss.html

597. European Medicines Agency. Wegovy (semaglutide): procedural steps taken and scientific information after authorisation, variation II/0009 [Internet]. Amsterdam: EMA; 2023 [acesso em 21 out 2026].

598. European Medicines Agency. Wegovy: CHMP post-authorisation summary of positive opinion (X/0000296344) — semaglutide tablets [Internet]. Amsterdam: EMA; 2026 [acesso em 21 out 2026].

599. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Mounjaro® (tirzepatida): nova indicação [Internet]. Brasília: Anvisa; 9 jun 2025.

600. Eli Lilly Canada. Zepbound (tirzepatide injection): product monograph. Toronto (ON): Eli Lilly Canada; 2026. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00084997.PDF

601. Novo Nordisk Canada. Saxenda (liraglutide injection): product monograph. Mississauga (ON): Novo Nordisk Canada; 2025. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00081736.PDF

602. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves weight management drug for patients aged 12 and older [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 4 dez 2020 [acesso em 21 out 2026].

603. European Medicines Agency. Saxenda (liraglutide): procedural steps taken and scientific information after authorisation, variation II/0042 [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025 [acesso em 21 out 2026].

604. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first new molecular entity under National Priority Voucher program (Foundayo, orforglipron) [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 1 abr 2026.

605. European Medicines Agency. Foundayo (orforglipron): summary of opinion (CHMP) [Internet]. Amsterdam: EMA; 15 out 2026.

606. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. UK first in Europe to authorise orforglipron for weight management and type 2 diabetes [Internet]. London: MHRA; 10 ago 2026 [acesso em 21 out 2026].

607. Bausch Health Canada. Contrave (naltrexone hydrochloride and bupropion hydrochloride): product monograph. Laval (QC): Bausch Health; 2025. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00081854.PDF

608. Xenical (orlistat): product monograph. 2023. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071526.PDF

609. Health Canada. Meridia (sibutramine) capsules: voluntary withdrawal from the Canadian market [Internet]. Ottawa: Health Canada; 18 out 2010. Disponível em: https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/meridia-sibutramine-capsules-voluntary-withdrawal-canadian-market-health-professionals

610. European Medicines Agency. Qsiva: refusal of the marketing authorisation (EMEA/H/C/002350) [Internet]. Amsterdam: EMA; 2013.

611. VIVUS. VIVUS announces commercialization of QSIVA in Sweden, Denmark, Finland, Iceland, Norway and Poland [Internet]. Campbell, CA: VIVUS; 7 out 2024 [acesso em 21 out 2026].

612. European Medicines Agency. EMA confirms recommendation to withdraw marketing authorisations for amfepramone medicines [Internet]. Amsterdam: EMA; 28 out 2022.

613. Health Canada. Drug Product Database: Tenuate (diethylpropion hydrochloride 25 mg), status cancelled post market (24 mar 2009) [Internet]. Ottawa: Health Canada. Disponível em: https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/

614. Rhythm Pharmaceuticals. European Commission approves IMCIVREE (setmelanotide) for acquired hypothalamic obesity [Internet]. Boston, MA: Rhythm; 1 mai 2026 [acesso em 21 out 2026].

615. Health Canada. Summary basis of decision: Imcivree (setmelanotide) [Internet]. Ottawa: Health Canada; 2023. Disponível em: https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD1688741986480

616. Takeda Pharma Ltda. Venvanse (dimesilato de lisdexanfetamina): bula do profissional de saúde. São Paulo: Takeda; 2026. Disponível em: https://assets-dam.takeda.com/image/upload/LOC/pt-br/Products/Venvanse/Venvanse_bula_do_profissional.pdf

617. Takeda UK. Elvanse Adult (lisdexamfetamine dimesylate): summary of product characteristics. electronic medicines compendium; 2026. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/7503/smpc

618. Health Products Regulatory Authority. Tyvense (lisdexamfetamine dimesylate): summary of product characteristics. Dublin: HPRA; 2026. Disponível em: https://www.hpra.ie

619. Takeda Canada. Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate): product monograph. Toronto (ON): Takeda Canada; 2024. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00075011.PDF

620. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10:193-206. doi:10.1016/S2213-8587(22)00008-0.

621. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(10):2083-2091.

622. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2·4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(9):631-642.

623. Kahn SE, Deanfield JE, Jeppesen OK, Emerson SS, Boesgaard TW, Colhoun HM, et al. Effect of semaglutide on regression and progression of glycemia in people with overweight or obesity but without diabetes in the SELECT trial. Diabetes Care. 2024;47(8):1350-1359. doi:10.2337/dc24-0491.

624. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2·4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(6):511-522. doi:10.1016/S2468--1253(23)00068-7.

625. Novo Nordisk. WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use; WEGOVY (semaglutide) tablets, for oral use. Prescribing information [Internet]. Plainsboro (NJ): Novo Nordisk; revisão 06/2026 [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ee06186f--2aa3-4990-a760-757579d8f77b

626. Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. Wegovy (semaglutida): bula para o profissional de saúde [Internet]. Araucária (PR): Novo Nordisk; 2026 [citado 24 out 2026]. Disponível em: https://www.novonordisk.com.br/content/dam/nncorp/br/pt/pdfs/bulas/hcp/Wegovy_Bula_Profissional.pdf

627. European Medicines Agency. Wegovy (semaglutide): EPAR – product information [Internet]. Amsterdam: EMA; 2026 [citado 24 out 2026]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf

628. European Medicines Agency. PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic, Rybelsus and Wegovy [Internet]. Amsterdam: EMA; 6 jun 2025.

629. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta GGMON nº 06/2025 [semaglutida (Ozempic®, Rybelsus® e Wegovy®) e risco muito raro de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica]. Brasília: Anvisa; 11 jun 2025.

630. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10402):613-626. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X.

631. Eli Lilly and Company. ZEPBOUND (tirzepatide) injection, for subcutaneous use. Prescribing information [Internet]. Indianapolis (IN): Eli Lilly; revisão 08/2026 [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://pi.lilly.com/us/zepbound-uspi.pdf

632. Eli Lilly Nederland B.V. Mounjaro KwikPen (tirzepatide) solution for injection in pre-filled pen. Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic medicines compendium [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/15481/smpc

633. Kamrul-Hasan ABM, Mondal S, Dutta D, Nagendra L, Kabir MR, Pappachan JM. Pancreatic safety of tirzepatide and its effects on islet cell function: a systematic review and meta-analysis. Obes Sci Pract. 2024;10(6):e70032. doi:10.1002/osp4.70032.

634. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-1409.

635. 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 (Lond). 2012;36(6):843-854. doi:10.1038/ijo.2011.158.

636. Gudbergsen H, Overgaard A, Henriksen M, Wæhrens EE, Bliddal H, Christensen R, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2021;113(2):314-323. doi:10.1093/ajcn/nqaa328.

637. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016;387(10019):679-690. doi:10.1016/S0140--6736(15)00803-X.

638. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20(3):734-739. doi:10.1111/dom.13125.

639. Horn DB, Ryan DH, Giljanovic Kis S, Alves B, Mu Y, Kim SG, et al. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (ATTAIN-2): a phase 3, double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2025;406(10522):2927-2944.

640. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring). 2013;21(5):935-943. doi:10.1002/oby.20309.

641. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity (Silver Spring). 2011;19(1):110-120. doi:10.1038/oby.2010.147.

642. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(12):4022–4029. doi:10.2337/dc13-0234.

643. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;315(10):990-1004. doi:10.1001/jama.2016.1558.

644. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. Diabetes Obes Metab. 2009;11(4):361-371. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00970.x.

645. 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. 2005;7(3):254-262. doi:10.1111/j.1463-1326.2004.00467.x.

646. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ. 2007;335(7631):1194-1199.

647. Lewis KH, Fischer H, Ard J, Barton L, Bessesen DH, Daley MF, et al. Safety and effectiveness of longer-term phentermine use: clinical outcomes from an electronic health record cohort. Obesity (Silver Spring). 2019;27(4):591-602.

648. Hendricks EJ, Srisurapanont M, Schmidt SL, Haggard M, Souter S, Mitchell CL, et al. Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. Int J Obes (Lond). 2014;38:292-298. doi:10.1038/ijo.2013.74.

649. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. Obesity (Silver Spring). 2013;21(11):2163-2171.

650. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. Int J Obes (Lond). 2009;33(8):857-865.

651. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(12):859-868. doi:10.1016/S2213--8587(22)00277-7.

652. Welling MS, de Groot CJ, Mohseni M, Meeusen REH, Boon MR, van Haelst MM, et al. Treatment with liraglutide or naltrexone-bupropion in patients with genetic obesity: a real-world study. EClinicalMedicine. 2024;74:102709.

653. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, et al. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. Obes Res. 2004;12(10):1658-1669. doi:10.1038/oby.2004.206.

654. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, Maalouf NM, Sakhaee K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. Am J Kidney Dis. 2006;48(4):555-563. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.003.

655. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, Knowler WC, Dabelea D, Boyko EJ, et al. Long-term weight loss with metformin or lifestyle intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Ann Intern Med. 2019;170(10):682-690. doi:10.7326/M18-1605.

656. Goldberg RB, Orchard TJ, Crandall JP, Boyko EJ, Budoff M, Dabelea D, et al. Effects of long-term metformin and lifestyle interventions on cardiovascular events in the Diabetes Prevention Program and its outcome study. Circulation. 2022;145:1632-1641. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056756.

657. Serralde-Zúñiga AE, Gonzalez Garay AG, Rodríguez-Carmona Y, Melendez G. Fluoxetine for adults who are overweight or obese. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10(10):CD011688.

658. Gadde KM, Kopping MF, Wagner HR II, Yonish GM, Allison DB, Bray GA. Zonisamide for weight reduction in obese adults: a 1-year randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2012;172(20):1557–1564.

659. Zheng H, Liu M, Li S, Shi Q, Zhang S, Zhou Y, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in non-diabetic adults with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:706914.

660. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.

661. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, Fitchet M. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28(11):1399-1410. doi:10.1038/sj.ijo.0802783.

662. Hollander P, Bays HE, Rosenstock J, Frustaci ME, Fung A, Vercruysse F, et al. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals without diabetes: a randomized clinical trial. Diabetes Care. 2017;40(5):632-639.

663. Lundkvist P, Sjöström CD, Amini S, Pereira MJ, Johnsson E, Eriksson JW. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: a 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(1):49-60.

664. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):356-367. doi:10.1016/S2213-8587(19)30066-X.

665. Jabbour SA, Frías JP, Ahmed A, Hardy E, Choi J, Sjöström CD, et al. Efficacy and safety over 2 years of exenatide plus dapagliflozin in the DURATION-8 study: a multicenter, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. Diabetes Care. 2020;43:2528-2536. doi:10.2337/dc19-1350.

666. Tronieri JS, Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Alamuddin N, Gruber K, et al. Effects of liraglutide plus phentermine in adults with obesity following 1 year of treatment by liraglutide alone: a randomized placebo-controlled pilot trial. Metabolism. 2019;96:83-91.

667. Janssen Pharmaceuticals. TOPAMAX (topiramate): prescribing information. Titusville, NJ: Janssen; [acesso em 21 out 2026].

668. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 58, de 5 de setembro de 2007. Dispõe sobre o aperfeiçoamento do controle e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas. Diário Oficial da União. 2007.

669. Grootens KP, Meijer A, Hartong EG, Doornbos B, Bakker PR, Al Hadithy A, et al. Weight changes associated with antiepileptic mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(11):1485-1489.

doi:10.1007/s00228-018-2517-2.

670. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. Pain. 2019;160(4):762-772. doi:10.1097/j.pain.0000000000001456.

671. Young WB, Rozen TD. Preventive treatment of migraine: effect on weight. Cephalalgia. 2005;25(1):1–11. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00819.x.

672. Pfizer. LYRICA (pregabalin): prescribing information. New York, NY: Pfizer; [acesso em 21 out 2026].

673. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. Hypertension. 2001;37(2):250-254.

674. Messerli FH, Bell DSH, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, et al. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. Am J Med. 2007;120(7):610-615. doi:10.1016/j.amjmed.2006.10.017.

675. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 1997;30(3):791-798.

676. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for insomnia: consider the risks. Cleve Clin J Med. 2021;88(5):286-294. doi:10.3949/ccjm.88a.20031.

677. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. BMJ. 2018;361:k1951.

678. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. Arthritis Rheum. 2006;55(3):420-426.

679. Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, Ibrahim MAA, Himmerich H. Impact of TNF-α inhibitors on body weight and BMI: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2020;11:481. doi:10.3389/fphar.2020.00481.

680. Ratliff JC, Barber JA, Palmese LB, Reutenauer EL, Tek C. Association of prescription H1 antihistamine use with obesity: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. Obesity (Silver Spring). 2010;18(12):2398-2400.

681. Harrison ME, Norris ML, Robinson A, Spettigue W, Morrissey M, Isserlin L. Use of cyproheptadine to stimulate appetite and body weight gain: a systematic review. Appetite. 2019;137:62-72. doi:10.1016/j.appet.2019.02.012.

682. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(8):CD008815. doi:10.1002/14651858.CD008815.pub4.

683. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD003987. doi:10.1002/14651858.CD003987.pub5.

684. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. N Engl J Med. 2019;381(9):803-815. doi:10.1056/NEJMoa1902824.

685. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):599-603.

686. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalvez Perales JL, Bort-Martí S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(3):CD004310. doi:10.1002/14651858.CD004310.pub3.

687. Perez-Iglesias R, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Tabares–Seisdedos R, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(1):41-51. doi:10.1017/S1461145713001053.

688. Siskind D, Gallagher E, Winckel K, Hollingworth S, Kisely S, Firth J, et al. Does switching antipsychotics ameliorate weight gain in patients with severe mental illness? A systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull. 2021;47(4):948-958.

689. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2010;71(10):1259-1272. doi:10.4088/JCP.09r05346blu.

690. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379(9817):721-728. doi:10.1016/S0140--6736(11)61516-X.

691. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. Am J Psychiatry. 2006;163(7):1199-1201. doi:10.1176/ajp.2006.163.7.1199.

692. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. World Psychiatry. 2015;14(2):119-136. doi:10.1002/wps.20204.

693. Peng TR, Chen JA, Lee JA, Hsing CP, Lee MC, Chen SM. The optimal dosage and duration of metformin for prevention and treatment of antipsychotic-induced weight gain: an updated systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull. 2025;51(3):625-636.

694. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine-or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a

randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2017;74(7):719-728.

695. Ganeshalingam AA, Uhrenholt N, Arnfred S, Gæde P, Düring S, Stenager EN, et al. Semaglutide treatment of antipsychotic-treated patients with schizophrenia, prediabetes, and obesity: the HISTORI randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2025;82(11):1065-1074.

696. Sass MR, Klausen MK, Schwarz CR, Rasmussen L, Giver MEB, Hviid M, et al. Semaglutide and early-stage metabolic abnormalities in individuals with schizophrenia spectrum disorders: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2026;83(2):128-138.

697. Siskind D, Baker A, Arnautovska U, Warren N, Russell A, DeMonte V, et al. Efficacy and safety of semaglutide versus placebo for people with schizophrenia on clozapine with obesity (COaST): a phase 2, multi-centre, participant and investigator-blinded, randomised controlled trial in Australia. Lancet Psychiatry. 2025;12(7):493-503.

698. Lee S, Kim MG, Trott M, Siskind D, Kim JH. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on anthropometric and adiposity measures in patients with antipsychotic-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol. 2026. doi:10.1177/02698811261456190.

699. Goh KK, Chen CH, Lu ML. Topiramate mitigates weight gain in antipsychotic-treated patients with schizophrenia: meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Psychiatry Clin Pract. 2019;23(1):14-32.

700. Zhuo C, Xu Y, Liu S, Li J, Zheng Q, Gao X, et al. Topiramate and metformin are effective add-on treatments in controlling antipsychotic-induced weight gain: a systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2018;9:1393. doi:10.3389/fphar.2018.01393.

701. Tham M, Chong TWH, Jenkins ZM, Castle DJ. The use of anti-obesity medications in people with mental illness as an adjunct to lifestyle interventions: effectiveness, tolerability and impact on eating behaviours: a 52-week observational study. Obes Res Clin Pract. 2021;15(1):49-57. doi:10.1016/j.orcp.2020.11.002.

702. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, Anmella G, Murru A, Pons-Cabrera MT, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2022;134:104266. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.07.011.

703. Pigott K, Galizia I, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young AH. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(9):CD003384. doi:10.1002/14651858.CD003384.pub3.

704. Pierret ACS, Mizuno Y, Saunders P, Lim E, De Giorgi R, Howes OD, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and mental health: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2025;82(7):643-653. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.0679.

705. Schoretsanitis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Gastaldon C. Disproportionality analysis from World Health Organization data on semaglutide, liraglutide, and suicidality. JAMA Netw Open. 2024;7(8):e2423385. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.23385.

706. McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, Beyers K, Fisher AC, Rosenthal NR; Topiramate Binge Eating Disorder Research Group. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. Biol Psychiatry. 2007;61(9):1039-1048.

707. Duan H, Zhu L, Li M, Zhang X, Zhang B, Fang S. Comparative efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants for binge eating disorder: a network meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13:949823. doi:10.3389/fphar.2022.949823.

708. Grilo CM, Lydecker JA, Fineberg SK, Moreno JO, Ivezaj V, Gueorguieva R. Naltrexone-bupropion and behavior therapy, alone and combined, for binge-eating disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. Am J Psychiatry. 2022;179(12):927-937.

709. Grilo CM, Lydecker JA, Jastreboff AM, Pittman B, McKee SA. Naltrexone/bupropion for binge-eating disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Obesity (Silver Spring). 2023;31(11):2762-2773. doi:10.1002/oby.23898.

710. Marçal JBC, Sobral MVS, Ellwanger MP, Rister GP. Naltrexone-bupropion for the treatment of binge eating disorder: a systematic review and meta-analysis. Braz J Psychiatry. 2025;47:e20254258. doi:10.47626/1516-4446-2025-4258.

711. Grilo CM, Lydecker JA, Gueorguieva R. Naltrexone plus bupropion combination medication maintenance treatment for binge-eating disorder following successful acute treatments: randomized double-blind placebo-controlled trial. Psychol Med. 2023;53(16):7775-7784. doi:10.1017/S0033291723001800.

712. Hendershot CS, Bremmer MP, Paladino MB, Kostantinis G, Gilmore TA, Sullivan NR, et al. Once-weekly semaglutide in adults with alcohol use disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2025;82(4):395-405.

713. Mok J, Adeleke MO, Brown A, Magee CG, Firman C, Makahamadze C, et al. Safety and efficacy of liraglutide, 3.0 mg, once daily vs placebo in patients with poor weight loss following metabolic surgery: the BARI-OPTIMISE randomized clinical trial. JAMA Surg. 2023;158(10):1003-1011.

714. Stanford FC, Alfaris N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: a multi-center study. Surg Obes Relat Dis. 2017;13(3):491-500. doi:10.1016/j.soard.2016.10.018.

715. Istfan NW, Anderson WA, Hess DT, Yu L, Carmine B, Apovian CM. The mitigating effect of phentermine and

topiramate on weight regain after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Obesity (Silver Spring). 2020;28(6):1023-1030. doi:10.1002/oby.22786.

716. Gazda CL, Clark JD, Lingvay I, Almandoz JP. Pharmacotherapies for post-bariatric weight regain: real-world comparative outcomes. Obesity (Silver Spring). 2021;29(5):829-836. doi:10.1002/oby.23146.

717. Nor Hanipah Z, Nasr EC, Bucak E, Schauer PR, Aminian A, Brethauer SA, et al. Efficacy of adjuvant weight loss medication after bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2018;14(1):93-98. doi:10.1016/j.soard.2017.10.002.

718. Bland CM, Quidley AM, Love BL, Yeager C, McMichael B, Bookstaver PB. Long-term pharmacotherapy considerations in the bariatric surgery patient. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(16):1230-1242. doi:10.2146/ajhp151062.

719. Coughlin JW, Steffen KJ, Sockalingam S, Mitchell JE. Psychotropic medications in metabolic and bariatric surgery: research updates and clinical considerations. Curr Psychiatry Rep. 2022;24:89-98. doi:10.1007/s11920-022-01317-4.

720. Eli Lilly do Brasil Ltda. Mounjaro (tirzepatida): bula [Internet]. São Paulo: Eli Lilly do Brasil; 2026 [citado 24 out 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/

721. European Medicines Agency. Mounjaro (tirzepatide): EPAR – product information [Internet]. Amsterdam: EMA; 2026 [citado 24 out 2026]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf

722. Novo Nordisk A/S. Wegovy (semaglutide) solution for injection. Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic medicines compendium; atualizado em 22 set 2026 [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/13800/smpc

723. Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Lavalle-Cobo A, Nogueira JP. Acute pancreatitis due to different semaglutide regimens: an updated meta-analysis. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2024;71(3):124-32.

724. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. JAMA. 2023;330(18):1795–7. doi:10.1001/jama.2023.19574.

725. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2022;182(5):513-519.

726. McKay NJ, Kanoski SE, Hayes MR, Daniels D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists suppress water intake independent of effects on food intake. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011;301(6):R1755-64. doi:10.1152/ajpregu.00472.2011.

727. Augustine V, Gokce SK, Lee S, Wang B, Davidson TJ, Reimann F, et al. Hierarchical neural architecture underlying thirst regulation. Nature. 2018;555(7695):204-9. doi:10.1038/nature25488.

728. Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR, Hamel C, Zehnder C, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide–1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. Digestion. 2006;73(2-3):142-50. doi:10.1159/000094334.

729. Winzeler B, Sailer CO, Coynel D, Zanchi D, Vogt DR, Urwyler SA, et al. A randomized controlled trial of the GLP-1 receptor agonist dulaglutide in primary polydipsia. J Clin Invest. 2021;131(20):e151800. doi:10.1172/JCI151800.

730. Winzeler B, da Conceição I, Refardt J, Sailer CO, Dutilh G, Christ-Crain M. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fluid intake in healthy volunteers. Endocrine. 2020;70(2):292-8. doi:10.1007/s12020-020-02394-2.

731. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington (DC): The National Academies Press; 2005. doi:10.17226/10925.

732. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. Diabetes Obes Metab. 2021;23(3):754-62. doi:10.1111/dom.14280.

733. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, et al. GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer. Diabetes Care. 2023;46(2):384-390.

734. Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Jonasson C, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. BMJ. 2024;385:e078225.

735. Silverii GA, Monami M, Gallo M, Ragni A, Prattichizzo F, Renzelli V, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2024;26:891-900. doi:10.1111/dom.15382.

736. Bethel MA, Patel RA, Thompson VP, Merrill P, Reed SD, Li Y, et al. Changes in serum calcitonin concentrations, incidence of medullary thyroid carcinoma, and impact of routine calcitonin concentration monitoring in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). Diabetes Care. 2019;42(6):1075-1080. doi:10.2337/dc18-2028.

737. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, Zekavat SM, Krasniqi D, Gittinger JW Jr, et al. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. JAMA Ophthalmol. 2024;142(8):732-9. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.2296.

738. Simonsen E, Lund LC, Ernst MT, Hjellvik V, Hegedüs L, Hamann S, et al. Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a Danish-Norwegian cohort study. Diabetes Obes Metab. 2025;27(6):3094-103.

doi:10.1111/dom.16316.

739. Cai CX, Hribar M, Baxter S, Goetz K, Swaminathan SS, Flowers A, et al. Semaglutide and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. JAMA Ophthalmol. 2025;143(4):304-14. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.6555.

740. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Semaglutide (Wegovy, Ozempic and Rybelsus): risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). Drug Safety Update. 2026;19(7) [Internet]. 5 fev 2026 [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.gov.uk/drug-safety-update/semaglutide-wegovy-ozempic-and-rybelsus-risk-of-non-arteritic-anterior-ischemic-optic-neuropathy-naion

741. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. Diabetes Obes Metab. 2019;21:454-466. doi:10.1111/dom.13538.

742. Ebrahimi P, Batlle JC, Ayati A, Maqsood MH, Long C, Tarabanis C, et al. Suicide and self-harm events with GLP-1 receptor agonists in adults with diabetes or obesity: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2025;82(9):888-95. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.0091.

743. Sherwin M, Hamburger J, Katz D, DeMaria S. Influence of semaglutide use on the presence of residual gastric solids on gastric ultrasound: a prospective observational study in volunteers without obesity recently started on semaglutide. Can J Anaesth. 2023;70(8):1300-6. doi:10.1007/s12630-023-02549-5.

744. Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, Schulman AR, Sharaiha RZ, Kroh M, et al. Multi-society clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period. Surg Endosc. 2025;39(1):180-183.

745. U.S. Food and Drug Administration. FDA's concerns with unapproved GLP-1 drugs used for weight loss [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; [atualizado em 1 out 2026; acesso em 21 out 2026].

746. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. Curr Drug Metab. 2008;9(5):410-418. doi:10.2174/138920008784746373.

747. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics: implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet. 2000;39(3):215-231. doi:10.2165/00003088-200039030-00004.

748. Jesudason DR, Clifton P. Interpreting different measures of glomerular filtration rate in obesity and weight loss: pitfalls for the clinician. Int J Obes (Lond). 2012;36:1421-1427. doi:10.1038/ijo.2011.242.

749. Neeland IJ, Linge J, Birkenfeld AL. Changes in lean body mass with glucagon-like peptide-1-based therapies and mitigation strategies. Diabetes Obes Metab. 2024;26(Suppl 4):16-27.

750. Look M, Dunn JP, Kushner RF, Cao D, Harris C, Gibble TH, et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. Diabetes Obes Metab. 2025;27(5):2720-2729.

751. Yu CC, Xanthavanij N, Wang TH, See XY, Chang YC, Chiang CH, et al. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cutaneous events: a systematic review and meta-analysis. JAAD Rev. 2025;5:34-6. doi:10.1016/j.jdrv.2025.04.009.

752. Viquez Burboa GU, Flores Guillén MAR, Duardo González VS. GLP-1 receptor agonists and alopecia: a systematic review and meta-analysis of incidence, risk, subtypes, and mechanisms. Skin Appendage Disord. 2026. doi:10.1159/000553070.

753. Tang H, Zhang B, Lu Y, Zhang D, Liu R, Lu Y, et al. Risk of hair loss associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in adults with type 2 diabetes: target trial emulation. BMJ. 2026;394:e100077. doi:10.1136/bmj-2026-100077.

754. Gupta AK, Teasell EM, Economopoulos V, Mirmirani P. GLP-1 therapies and hair loss: a systematic review of current evidence and implications for counseling. Sci Prog. 2026;109(2):00368504261444578. doi:10.1177/00368504261444578.

755. Alharbi S, Alkhalifah A. Prevalence and predictors of hair shedding among GLP-1 receptor agonist users: a cross-sectional study from Saudi Arabia. Skin Appendage Disord. 2026. doi:10.1159/000550540.

756. Zhang W, Fan M, Wang C, Mahawar K, Parmar C, Chen W, et al. Hair loss after metabolic and bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2021;31(6):2649-59. doi:10.1007/s11695-021-05311-2.

757. Treister-Goltzman Y, Yarza S, Peleg R. Iron deficiency and nonscarring alopecia in women: systematic review and meta-analysis. Skin Appendage Disord. 2022;8(2):83-92. doi:10.1159/000519952.

758. Olsen EA, Reed KB, Cacchio PB, Caudill L. Iron deficiency in female pattern hair loss, chronic telogen effluvium, and control groups. J Am Acad Dermatol. 2010;63(6):991-9. doi:10.1016/j.jaad.2009.12.006.

759. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2017;77(1):136-41.e5. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.054.

760. Penha MA, Miot HA, Kasprzak M, Müller Ramos P. Oral minoxidil vs topical minoxidil for male androgenetic alopecia: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2024;160(6):600-5. doi:10.1001/jamadermatol.2024.0284.

761. Perera E, Sinclair R. Treatment of chronic telogen effluvium with oral minoxidil: a retrospective study. F1000Res. 2017;6:1650. doi:10.12688/f1000research.11775.1.

762. Vañó-Galván S, Pirmez R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Rodrigues–Barata R, et al. Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: a multicenter study of 1404 patients. J Am Acad Dermatol. 2021;84(6):1644-51. doi:10.1016/j.jaad.2021.02.054.

763. Sharma RK, Vittetoe KL, Barna AJ, Takkouche S, Varelas AN, Yang SF, et al. Radiographic midfacial volume changes in patients on GLP-1 agonists. Otolaryngol Head Neck Surg. 2025;173(2):360-6. doi:10.1002/ohn.1209.

764. Lee KWA, Chan KWL, Lee CH, Wong THS. Ozempic face: an update and critical review. J Cosmet Regen Med. 2026;1(1):19. doi:10.65381/jcrm.2026.01010019.

765. Daneshgaran G, Shauly O, Gould DJ. "Ozempic face" in plastic surgery: a systematic review of the literature on GLP-1 receptor agonist mediated weight loss and analysis of public perceptions. Aesthet Surg J Open Forum. 2025;7:ojaf056. doi:10.1093/asjof/ojaf056.

766. Staalesen T, Fagevik Olsén M, Elander A. Experience of excess skin and desire for body contouring surgery in post-bariatric patients. Obes Surg. 2013;23(10):1632-44. doi:10.1007/s11695-013-0978-z.

767. Chaturvedi R, Singh K, Chakole RR, Yadav BK, Dhameliya J, Joshi D. Glucagon-like peptide–1 receptor agonists and aesthetic surgery: perioperative safety, timing, durability and body composition. Front Endocrinol (Lausanne). 2026;17:1969433. doi:10.3389/fendo.2026.1969433.

768. U.S. Food and Drug Administration. Premarket approval P110033: JUVEDERM VOLUMA XC [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 22 out 2013 [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P110033

769. Jones D, Murphy DK. Volumizing hyaluronic acid filler for midface volume deficit: 2-year results from a pivotal single-blind randomized controlled study. Dermatol Surg. 2013;39(11):1602-12.

770. U.S. Food and Drug Administration. Premarket approval P030050: Sculptra (injectable poly-L-lactic acid). Summary of safety and effectiveness [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 3 ago 2004 [suplemento S039, 18 abr 2023; citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/P030050S039B.pdf

771. U.S. Food and Drug Administration. Premarket approval P050037: RADIESSE. Summary of safety and effectiveness data [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 22 dez 2006 [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/P050037b.pdf

772. Narins RS, Baumann L, Brandt FS, Fagien S, Glazer S, Lowe NJ, et al. A randomized study of the efficacy and safety of injectable poly-L-lactic acid versus human-based collagen implant in the treatment of nasolabial fold wrinkles. J Am Acad Dermatol. 2010;62(3):448-62. doi:10.1016/j.jaad.2009.07.040.

773. Contini M, Hollander MHJ, Vissink A, Schepers RH, Jansma J, Schortinghuis J. A systematic review of the efficacy of microfocused ultrasound for facial skin tightening. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(2):1522. doi:10.3390/ijerph20021522.

774. Toma T, Harling L, Athanasiou T, Darzi A, Ashrafian H. Does body contouring after bariatric weight loss enhance quality of life? A systematic review of QOL studies. Obes Surg. 2018;28(10):3333-41. doi:10.1007/s11695-018-3323-8.

775. ElAbd R, Samargandi OA, AlGhanim K, Alhamad S, Almazeedi S, Williams J, et al. Body contouring surgery improves weight loss after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Aesthetic Plast Surg. 2021;45(3):1064-75.

776. Hasanbegovic E, Sørensen JA. Complications following body contouring surgery after massive weight loss: a meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014;67(3):295-301. doi:10.1016/j.bjps.2013.10.031.

777. Liang J, Pillai T, Chopra S, Cathey JM, Patel A. Postoperative outcomes in body contouring procedures following glucagon-like peptide-1 receptor agonist use: a 10-year analysis. Aesthet Surg J. 2025;45(5):501-7. doi:10.1093/asj/sjaf029.

778. Nikolis A, Enright KM, Fabi SG, Somenek M, Cartier H, Avelar L, et al. Consensus statements on managing aesthetic needs in prescription medication-driven weight loss patients: an international, multidisciplinary Delphi study. J Cosmet Dermatol. 2025;24(4):e70094. doi:10.1111/jocd.70094.

779. Eli Lilly and Company. FOUNDAYO (orforglipron) tablets: prescribing information. Indianapolis, IN: Lilly; 2026.

780. U.S. Food and Drug Administration. [Ordem declaratória sobre a resolução da escassez de tirzepatida injetável] [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 19 dez 2024 [acesso em 21 out 2026]. Disponível em: https://www.fda.gov/media/184606/download

781. U.S. Food and Drug Administration. [Ordem declaratória sobre a resolução da escassez de semaglutida injetável] [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 21 fev 2025 [acesso em 21 out 2026]. Disponível em: https://www.fda.gov/media/185526/download

782. European Medicines Agency. Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products (MSSG). Recommendations on shortage of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. EMA/143883/2024 [Internet]. Amsterdam: EMA; 12 jun 2024.

783. World Health Organization. WHO issues global guideline on the use of GLP-1 medicines in treating obesity [Internet]. Geneva: WHO; 1 dez 2025 [acesso em 21 out 2026]. Disponível em: https://www.who.int/news/item/01-12-2025-who-issues-global-guideline-on-the-use-of-glp-1-medicines-in-treating-obesity

784. U.S. Food and Drug Administration. FDA clarifies policies for compounders as national GLP-1 supply begins to stabilize [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025 [atualizado 1 abr 2026]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-alerts-and-statements/fda-clarifies-policies-compounders-national-glp-1-supply-begins-stabilize

785. Ontario College of Pharmacists. Health Canada position on GLP-1 compounding [Internet]. Toronto: OCP; 2 jun 2025.

Disponível em: https://ocpinfo.com/health-canada-position-glp-1/

786. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Diretiva 2001/83/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, artigo 3º. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 2001;L311:67-128.

787. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Statement on the sharp rise in illegal and falsified GLP-1 medicines sold in the EU [Internet]. Amsterdam: EMA; set 2025. Disponível em: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847386/2025.09.04_com-EMA-HMA_Statement_falsified_GLP-1_EN.pdf

788. Brasil. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial da União. 11 ago 2014 (edição extra).

789. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União. 2007; alterada pela RDC nº 87, 254 de 21 de novembro de 2008.

790. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Despacho nº 97, de 22 de agosto de 2025, e Nota Técnica nº 200/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA [critérios para importação e manipulação de insumos farmacêuticos ativos agonistas do receptor de GLP-1]. Diário Oficial da União. 25 ago 2025.

791. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 200/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA. Harmonização de entendimentos e procedimentos para importação, manipulação e controle sanitário de IFAs agonistas GLP-1 [Internet]. Brasília: Anvisa; 21 ago 2025 [acesso em 21 out 2026].

792. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa anuncia novas medidas de combate a irregularidades na importação e manipulação de canetas emagrecedoras [Internet]. Brasília: Anvisa; 6 abr 2026.

793. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 784, de 31 de março de 2023. Dispõe sobre as listas de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial (Portaria SVS/MS nº 344/1998). Diário Oficial da União. 4 abr 2023.

794. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa proíbe venda de tirzepatida irregular [Internet]. Brasília: Anvisa; 2 jun 2026 [citado 22 out 2026]. Resolução-RE nº 2.238, de 1º de junho de 2026. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2026/anvisa-proibe-venda-de-tirzepatida-irregular

795. U.S. Food and Drug Administration. Compounded drug products that are essentially copies of a commercially available drug product under section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: guidance for industry [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; jan 2018 [acesso em 21 out 2026]. Disponível em: https://www.fda.gov/media/98973/download

796. U.S. Food and Drug Administration. FDA clarifies policies for compounders as national GLP-1 supply begins to stabilize [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2 out 2024 [atualizado em 1 abr 2026; acesso em 21 out 2026].

797. European Parliament, Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Off J Eur Communities. 2001;L311:67-128.

798. Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Strasbourg: Council of Europe; 1 jun 2016.

799. Obesity Action Coalition, The Obesity Society, Obesity Medicine Association. Leading obesity expert organizations release statement to patients on GLP-1 compounded alternatives [Internet]. 8 jan 2024 [acesso em 21 out 2026]. Disponível em: https://obesitymedicine.org/blog/leading-obesity-expert-organizations-release-statement-to-patients-on-glp-1-compounded-alternatives/

800. Bajaj M, Segal AR, Pekas EJ, McCoy RG, Neumiller JJ, ElSayed NA, et al. Compounded GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists: a statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2025;48(2):177-181. doi:10.2337/dci24-0091.

801. Courtney LA, Clements JN, Isaacs D, Pitlick JM, Reece SM, Whitley HP. Compounded incretins in clinical practice: an opinion of the Endocrine and Metabolism PRN of the American College of Clinical Pharmacy. Diabetes Metab Syndr. 2025;19(9):103314. doi:10.1016/j.dsx.2025.103314.

802. Watson CJ, Whitledge JD, Siani AM, Burns MM. Pharmaceutical compounding: a history, regulatory overview, and systematic review of compounding errors. J Med Toxicol. 2021;17(2):197-217. doi:10.1007/s13181-020-00814-3.

803. U.S. Food and Drug Administration. FDA alerts health care providers, compounders and patients of dosing errors associated with compounded injectable semaglutide products [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 26 jul 2024 [acesso em 21 out 2026].

804. Tucker J, Fischer T, Upjohn L, Mazzera D, Kumar M. Unapproved pharmaceutical ingredients included in dietary supplements associated with US Food and Drug Administration warnings. JAMA Netw Open. 2018;1(6):e183337. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3337.

805. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. Hepatology. 2017;65(1):363-373. doi:10.1002/hep.28813.

806. World Health Organization. Medical Product Alert N°2/2024: falsified Ozempic (semaglutide) [Internet]. Geneva: WHO; 19 jun 2024.

807. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Warning about sharp rise in illegal medicines sold in the

EU [Internet]. Amsterdam: EMA; set 2025.

808. Ashraf AR, Mackey TK, Vida RG, Kulcsár G, Schmidt J, Balázs O, et al. Multifactor quality and safety analysis of semaglutide products sold by online sellers without a prescription: market surveillance, content analysis, and product purchase evaluation study. J Med Internet Res. 2024;26:e65440. doi:10.2196/65440.

809. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity — a phase 2 trial. N Engl J Med. 2023;389(6):514-26. doi:10.1056/NEJMoa2301972.

810. Jastreboff AM, Kaplan LM, Davies MJ, Wilding JPH, Ahmad NN, Murray M, et al. Retatrutide, a triple hormone receptor agonist, for treatment of obesity. N Engl J Med. 2026 [publicação online antecipada]. doi:10.1056/NEJMoa2604169.

811. Grunstein RR, Somers VK, Azarbarzin A, Malhotra A, Sands SA, Lucey BP, et al. Retatrutide once weekly for treatment of obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2026 [publicação online antecipada]. doi:10.1056/NEJMoa2611477.

812. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Retatrutida ainda não está aprovada para uso em nenhum lugar do mundo [Internet]. Brasília: Anvisa; 24 jul 2026 [citado 23 out 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2026/retatrutida-ainda-nao-esta-aprovada-para-uso-em-nenhum-lugar-do-mundo

813. Garvey WT, Blüher M, Osorto Contreras CK, Davies MJ, Lehmann EW, Pietiläinen KH, et al. Coadministered cagrilintide and semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. 2025;393(7):635-47. doi:10.1056/NEJMoa2502081.

814. Jastreboff AM, Ryan DH, Bays HE, Ebeling PR, Mackowski MG, Philipose NB, et al. Once-monthly maridebart cafraglutide for the treatment of obesity — a phase 2 trial. N Engl J Med. 2025;393(9):843–57. doi:10.1056/NEJMoa2504214.

815. Garvey WT, Ard J, Connery L, Frias JP, le Roux CW, Pietiläinen KH, et al. Petrelintide, a human amylin analogue for the treatment of obesity (ZUPREME 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026 [publicação online antecipada]. doi:10.1016/S2213-8587(26)00213-5.

816. Eurofarma Laboratórios S.A. Síbus (cloridrato de sibutramina monoidratado): bula para o profissional de saúde. Itapevi (SP): Eurofarma; 2022. Disponível em: https://eurofarma.com.br/product/leaflet/healthcare/en/bula-sibus.pdf

817. Abbott Laboratories Ltd. Meridia (sibutramine hydrochloride monohydrate): product monograph. St-Laurent (QC): Abbott; 2009. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00009284.PDF

818. Contrave (naltrexone hydrochloride and bupropion hydrochloride) extended-release tablets: prescribing information. Drugs@FDA; 2025. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/200063s024s026lbl.pdf

819. Lannett Company. Diethylpropion hydrochloride extended-release tablets: prescribing information. Philadelphia (PA): Lannett; 2019.

820. Takeda Pharmaceuticals America. Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate): prescribing information. Lexington (MA): Takeda; 2025. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/021977s054%2C208510s011lbl.pdf

821. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: serious CNS reactions possible when methylene blue is given to patients taking certain psychiatric medications [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2011. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-serious-cns-reactions-possible-when-methylene-blue-given-patients

822. Bausch Health US. Wellbutrin XL (bupropion hydrochloride extended-release): prescribing information. Bridgewater (NJ): Bausch Health; 2025. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/021515s049lbl.pdf

823. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Tamoxifen: reduced effectiveness when used with CYP2D6 inhibitors. London: MHRA; 2011.

824. European Medicines Agency. Updated advice to minimise risks of interaction between weight loss medicine Mysimba and opioids [Internet]. Amsterdam: EMA; 15 nov 2024. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-advice-minimise-risks-interaction-between-weight-loss-medicine-mysimba-opioids

825. Xenical 120 mg hard capsules: summary of product characteristics. electronic medicines compendium; 2023. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/2592/smpc

826. European Medicines Agency. EMA advises about risks of using weight loss medicine Mysimba with opioids [Internet]. Amsterdam: EMA; 26 jul 2024. Disponível em:
https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-about-risks-using-weight-loss-medicine-mysimba-opioids

827. Topamax (topiramate): prescribing information. Drugs@FDA; 2023. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020505s065,020844s056lbl.pdf

828. Xenical (orlistat) capsules: prescribing information. Drugs@FDA; 2012. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020766s029lbl.pdf

829. Novo Nordisk. Saxenda (liraglutide) injection: prescribing information. Plainsboro (NJ): Novo Nordisk; 2026. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/206321s025lbl.pdf

830. Glumetza (metformin hydrochloride extended-release): prescribing information. Drugs@FDA; 2017. Disponível em:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021748s020lbl.pdf

831. Merck Serono Ltd. Glucophage film-coated tablets: summary of product characteristics. electronic medicines compendium; 2025. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/987/smpc

832. Eli Lilly and Company. Prozac (fluoxetine): prescribing information. Indianapolis (IN): Lilly; 2023. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/018936s112lbl.pdf

833. Topamax (topiramate): prescribing information. Drugs@FDA; 2021. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020505s063,020844s054lbl.pdf

834. Diethylpropion hydrochloride extended-release tablets: prescribing information. 2025. Disponível em: https://www.drugs.com/pro/diethylpropion-extended-release.html

835. sanofi-aventis Canada. Tenuate and Tenuate Dospan (diethylpropion hydrochloride): product monograph. 2006. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00002156.PDF

836. Reductil 10 mg hard capsules: summary of product characteristics. Dublin: Health Products Regulatory Authority; 2009. Disponível em: https://assets.hpra.ie/products/Human/32916/LicenseSPC_PPA1328-099-001_19052009220611.pdf

837. Abbott Laboratórios do Brasil. Reductil (cloridrato de sibutramina): bula. São Paulo: Abbott; 2010.

838. Medsafe. Ocular adverse effects of stimulant medicines for ADHD. Prescriber Update. 2026;47(3):48-9. Disponível em: https:
//medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2026/Ocular-adverse-effects-of-stimulant-medicines-for-ADHD.html

839. Eli Lilly and Company. Mounjaro (tirzepatide) injection: prescribing information. Drugs@FDA; 2026. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/215866Orig1s052lbl.pdf

840. Astrup A, Bügel S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. Int J Obes (Lond). 2019;43(2):219-232. doi:10.1038/s41366--018-0143-9.

841. Dobbie LJ, Tolvanen L, Alves D, Baker JL, Bez NS, Birney S, et al. Nutritional, functional, and psychological considerations for incretin-based therapies in adults: an EASO, EFAD, and ECPO consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026;14(9):754-777. doi:10.1016/S2213--8587(26)00122-1.

842. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):E99-E103. doi:10.1210/jc.2010-1521.

843. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013;2(4):215-228. doi:10.1159/000356507.

844. U.S. Food and Drug Administration. Levothyroxine sodium tablets: prescribing information (boxed warning: not for obesity or for weight loss). Silver Spring, MD: FDA; [acesso em 21 out 2026].

845. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of "obesity-associated gonadal dysfunction" in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2017;23(4):390-408. doi:10.1093/humupd/dmx012.

846. Salvio G, Ciarloni A, Ambo N, Bordoni M, Perrone M, Rossi S, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on testicular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Andrology. 2025;13(8):2022-2034. doi:10.1111/andr.70022.

847. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. N Engl J Med. 2023;389(2):107-117. doi:10.1056/NEJMoa2215025.

848. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):32-45. doi:10.1016/S2213-8587(20)30367-3.

849. Barnouin Y, Armamento-Villareal R, Celli A, Jiang B, Paudyal A, Nambi V, et al. Testosterone replacement therapy added to intensive lifestyle intervention in older men with obesity and hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(3):e1096-e1110. doi:10.1210/clinem/dgaa917.

850. Filippi-Arriaga F, et al. EASO position statement: women with obesity across the reproductive life. Obes Facts. 2025;18(6):625-639. doi:10.1159/000546449.

851. Samarasinghe SNS, Leca B, Alabdulkader S, Dimitriadis GK, Davasgaium A, Thadani P, et al. Bariatric surgery for spontaneous ovulation in women living with polycystic ovary syndrome: the BAMBINI multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2024;403(10443):2489–2503. doi:10.1016/S0140-6736(24)00538-5.

852. Kongnyuy EJ, Norman RJ, Flight IHK, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. Cochrane Database Syst Rev. 1999;(3):CD001018. doi:10.1002/14651858.CD001018.

853. Chen Z, Bassford T, Green SB, Cauley JA, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition: a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. Am J Clin Nutr. 2005;82(3):651-656. doi:10.1093/ajcn.82.3.651.

854. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes Obes

Metab. 2006;8(5):538-554. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x.

855. Gozansky WS, Van Pelt RE, Jankowski CM, Schwartz RS, Kohrt WM. Protection of bone mass by estrogens and raloxifene during exercise-induced weight loss. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(1):52-59. doi:10.1210/jc.2004-0275.

856. Kim C, Barrett-Connor E, Randolph JF, Kong S, Nan B, Mather KJ, et al. Sex steroid levels and response to weight loss interventions among postmenopausal women in the Diabetes Prevention Program. Obesity (Silver Spring). 2014;22(3):882-887. doi:10.1002/oby.20527.

857. Hurtado MD, Tama E, Fansa S, Ghusn W, Anazco D, Acosta A, et al. Weight loss response to semaglutide in postmenopausal women with and without hormone therapy use. Menopause. 2024;31(4):266-274. doi:10.1097/GME.0000000000002310.

858. World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) for Mortality and Morbidity Statistics. MG2A Ageing associated decline in intrinsic capacity [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado 21 out 2026]. Disponível em: https://icd.who.int/browse/2024--01/mms/en#835503193.

859. Rabheru K, Byles JE, Kalache A. How "old age" was withdrawn as a diagnosis from ICD-11. Lancet Healthy Longev. 2022;3(7):e457-e459. doi:10.1016/S2666-7568(22)00102-7.

860. Lijesen GK, Theeuwen I, Assendelft WJ, Van Der Wal G. The effect of human chorionic gonadotropin (HCG) in the treatment of obesity by means of the Simeons therapy: a criteria-based meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 1995;40(3):237-243. doi:10.1111/j.1365-2125.1995.tb05779.x.

861. U.S. Food and Drug Administration. Avoid dangerous HCG diet products [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 13 jul 2020 [acesso em 21 out 2026]. Disponível em: https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/avoid-dangerous-hcg-diet-products

862. Health Canada. Health Canada advises that the drug hCG is not authorized or proven effective for weight loss. Information Update RA-61896 [Internet]. Ottawa: Health Canada; 19 jan 2017.

863. Mekala KC, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a meta analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(1):130-137. doi:10.1210/jc.2008-1357.

864. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3489-3510. doi:10.1210/jc.2014-2260.

865. Pope HG Jr, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 2014;35(3):341-375. doi:10.1210/er.2013-1058.

866. U.S. Food and Drug Administration. Gemini Laboratories, LLC, et al.; withdrawal of approval of one new drug application for OXANDRIN (oxandrolone) tablets and four abbreviated new drug applications for oxandrolone tablets. Fed Regist. 2023;88(123):41970-41971.

867. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 4.353, de 21 de novembro de 2024. Suspende a manipulação, a comercialização, a propaganda e o uso de implantes hormonais manipulados com esteroides anabolizantes ou hormônios androgênicos para fins estéticos, de ganho de massa muscular ou de desempenho esportivo. Diário Oficial da União. 22 nov 2024.

868. American College of Obstetricians and Gynecologists. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy: ACOG Clinical Consensus No. 6. Obstet Gynecol. 2023;142(5):1266-1273.

869. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. Washington, DC: National Academies Press; 2020.

870. Jensen SBK, Sørensen V, Sandsdal RM, Lehmann EW, Lundgren JR, Juhl CR, et al. Bone health after exercise alone, GLP-1 receptor agonist treatment, or combination treatment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2024;7(6):e2416775. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.16775.

871. Paccou J, Tsourdi E, Meier C, Palermo A, Pepe J, Body JJ, et al. Bariatric surgery and skeletal health: a narrative review and position statement for management by the European Calcified Tissue Society (ECTS). Bone. 2022;154:116236. doi:10.1016/j.bone.2021.116236.

872. Snyder PJ, Bauer DC, Ellenberg SS, Cauley JA, Buhr KA, Bhasin S, et al. Testosterone treatment and fractures in men with hypogonadism. N Engl J Med. 2024;390(3):203-211. doi:10.1056/NEJMoa2308836.

873. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2015;16(4):341-349.

874. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. Obesity (Silver Spring). 2012;20(7):1444-1448. doi:10.1038/oby.2011.404.

875. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. PLoS One. 2014;9(11):e111265. doi:10.1371/journal.pone.0111265.

876. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2014;15(6):528-537. doi:10.1111/obr.12162.

877. Perna S. Is vitamin D supplementation useful for weight loss programs? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina (Kaunas). 2019;55(7):368. doi:10.3390/medicina55070368.

878. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. Ann Intern Med. 2023;176(3):355-363. doi:10.7326/M22-3018.

879. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(6):520-530. doi:10.1056/NEJMoa1900906.

880. Brown J, Clarke C, Johnson Stoklossa C, Sievenpiper J. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: medical nutrition therapy in obesity management. Version 2 [Internet]. Edmonton: Obesity Canada; 21 out 2022. Disponível em: https://obesitycanada.ca/guidelines/nutrition

881. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, Freels S, Holterman AXL, Galvani C, et al. Decreased serum hepcidin and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery. Obesity (Silver Spring). 2010;18(10):2010-2016. doi:10.1038/oby.2009.490.

882. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(6):611-619.

883. McAuliffe FM, et al. Management of prepregnancy, pregnancy, and postpartum obesity from the FIGO Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee: a FIGO guideline. Int J Gynaecol Obstet. 2020;151 Suppl 1:16-36. doi:10.1002/ijgo.13334.

884. Denison FC, et al.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women with obesity in pregnancy: Green-top Guideline No. 72. BJOG. 2019;126(3):e62-e106. doi:10.1111/1471-0528.15386.

885. XENICAL (orlistat) capsules: prescribing information. Drugs@FDA [acesso em 21 out 2026].

886. Bidesie J, Oudman E. Wernicke's encephalopathy following semaglutide treatment for obesity: a systematic PRISMA review of case-based evidence. Obesity (Silver Spring). 2026;34 Suppl 2:64-69. doi:10.1002/oby.70256.

887. Zaidy Y. Wernicke's encephalopathy following tirzepatide therapy in a non-alcoholic patient with autoimmune hepatitis/primary biliary cholangitis and diabetes: a case report. Br J Diabetes. 2026;26(1):23-25. doi:10.15277/bjd.2026.502.

888. Tian H, Guo X, Wang X, He Z, Sun R, Ge S, et al. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(11):CD010063.

889. Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Obes Rev. 2013;14(6):496-507. doi:10.1111/obr.12026.

890. Du S, Jin J, Fang W, Su Q. Does fish oil have an anti-obesity effect in overweight/obese adults? A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2015;10(11):e0142652. doi:10.1371/journal.pone.0142652.

891. Askari M, Mozaffari H, Jafari A, Ghanbari M, Darooghegi Mofrad M. The effects of magnesium supplementation on obesity measures in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021;61(17):2921-2937. doi:10.1080/10408398.2020.1790498.

892. Abdollahi S, Toupchian O, Jayedi A, Meyre D, Tam V, Soltani S. Zinc supplementation and body weight: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Nutr. 2020;11(2):398-411. doi:10.1093/advances/nmz084.

893. Maunder A, Bessell E, Lauche R, Adams J, Sainsbury A, Fuller NR. Effectiveness of herbal medicines for weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2020;22(6):891-903. doi:10.1111/dom.13973.

894. Bessell E, Maunder A, Lauche R, Adams J, Sainsbury A, Fuller NR. Efficacy of dietary supplements containing isolated organic compounds for weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Int J Obes (Lond). 2021;45(8):1631-1643. doi:10.1038/s41366--021-00839-w.

895. U.S. Department of Veterans Affairs, U.S. Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of adult overweight and obesity. Washington, DC: VA/DoD; 2025.

896. Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CA, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD003892.

897. Onakpoya I, Hung SK, Perry R, Wider B, Ernst E. The use of Garcinia extract (hydroxycitric acid) as a weight loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. J Obes. 2011;2011:509038. doi:10.1155/2011/509038.

898. Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Mozaffari-Khosravi H, Salehi-Abargouei A. Effects of l-carnitine supplementation on weight loss and body composition: a systematic review and meta-analysis of 37 randomized controlled clinical trials with dose-response analysis. Clin Nutr ESPEN. 2020;37:9-23. doi:10.1016/j.clnesp.2020.03.008.

899. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmesæth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2018;19(2):219-232. doi:10.1111/obr.12626.

900. Jurgens TM, Whelan AM, Killian L, Doucette S, Kirk S, Foy E. Green tea for weight loss and weight maintenance in overweight or obese adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(12):CD008650.

901. Xiong P, Niu L, Talaei S, Kord-Varkaneh H, Clark CCT, Găman MA, et al. The effect of berberine supplementation on obesity indices: a dose-response meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Complement Ther Clin Pract. 2020;39:101113. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101113.

902. Abou-Khalil R, et al. [Retratação do ensaio randomizado sobre vinagre de maçã e perda de peso, publicado em 2024]. BMJ Nutr Prev Health. 2025. doi:10.1136/bmjnph-2023-000823ret.

903. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Green tea [atualizado em 20 nov 2020]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547925/

904. Oketch-Rabah HA, Roe AL, Rider CV, Bonkovsky HL, Giancaspro GI, Navarro V, et al. United States Pharmacopeia (USP) comprehensive review of the hepatotoxicity of green tea extracts. Toxicol Rep. 2020;7:386-402. doi:10.1016/j.toxrep.2020.02.008.

905. Comissão Europeia. Regulamento (UE) 2022/2340 da Comissão, de 30 de novembro de 2022, que altera o anexo III do Regulamento (CE) nº 1925/2006 no que diz respeito às catequinas do chá verde. Jornal Oficial da União Europeia. 2022.

906. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Garcinia cambogia [atualizado em 13 fev 2019]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548087/

907. Bundesinstitut für Risikobewertung. Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine. BfR Opinion No. 004/2013 of 16 November 2012. Berlin: BfR; 2012.

908. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Dietary supplements for weight loss: fact sheet for health professionals [Internet]. Bethesda, MD: NIH ODS; [acesso em 21 out 2026]. Disponível em: https://ods.od.nih.gov/factsheets/WeightLoss-HealthProfessional/

909. Robinson SL, Sgaravatti AM. Sibutramine identification in weight loss products marketed as natural. Drug Anal Res. 2025;9(2):25-30. doi:10.22456/2527-2616.149085.

910. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Diário Oficial da União. 2018.

911. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decisão nº 2393497, de 25 de maio de 2023 (processo 25351.114996/2022-02): penalidade por propaganda de suplementos alimentares com alegações de emagrecimento. Brasília: Anvisa; 2023.

912. Carneiro MFG, Guerra Júnior AA, Acurcio FA. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Cad Saude Publica. 2008;24(8):1763-1772.

913. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol. 2010;17:1408-18.

914. Courcoulas A, Abu Dayyeh BK, Eaton L, Robinson J, Woodman G, Fusco M, et al. Intragastric balloon as an adjunct to lifestyle intervention: a randomized controlled trial. Int J Obes (Lond). 2017;41(3):427-33. doi:10.1038/ijo.2016.229.

915. Abu Dayyeh BK, Bazerbachi F, Vargas EJ, Sharaiha RZ, Thompson CC, Thaemert BC, et al. Endoscopic sleeve gastroplasty for treatment of class 1 and 2 obesity (MERIT): a prospective, multicentre, randomised trial. Lancet. 2022;400(10350):441-51. doi:10.1016/S0140-6736(22)01280-6.

916. Abu Dayyeh BK, Maselli DB, Rapaka B, Lavin T, Noar M, Hussan H, et al. Adjustable intragastric balloon for treatment of obesity: a multicentre, open-label, randomised clinical trial. Lancet. 2021;398:1965-73. doi:10.1016/S0140-6736(21)02394-1.

917. U.S. Food and Drug Administration. The FDA alerts health care providers about potential risks with liquid-filled intragastric balloons [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 9 fev 2017 [atualizado em 2017 e 2020; citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/LetterstoHealthCareProviders/ucm540655.htm

918. Jirapinyo P, Hadefi A, Thompson CC, Patai AV, Pannala R, Goelder SK, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy-European Society of Gastrointestinal Endoscopy guideline on primary endoscopic bariatric and metabolic therapies for adults with obesity. Endoscopy. 2024;56(6):437-56. doi:10.1055/a-2292-2494.

919. Abu Dayyeh BK, Kumar N, Edmundowicz SA, Jonnalagadda S, Larsen M, Sullivan S, et al. ASGE Bariatric Endoscopy Task Force systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting endoscopic bariatric therapies. Gastrointest Endosc. 2015;82(3):425-38.e5. doi:10.1016/j.gie.2015.03.1964.

920. de Oliveira Amaral G, Schmitt JP, Delgado LM, Meine GC. Intragastric balloon for obesity treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endosc Int Open. 2025;13. doi:10.1055/a-2681-2859.

921. Mrad R, Al Annan K, Sayegh L, Abboud DM, Abdul Razzak F, Kerbage A, et al. Comparative effectiveness of balloons, adjustable balloons, and endoscopic sleeve gastroplasty: a network meta-analysis of randomized trials. Gastrointest Endosc. 2025;101(3):527.e1-527.e19. doi:10.1016/j.gie.2024.10.039.

922. Kotzampassi K, Grosomanidis V, Papakostas P, Penna S, Eleftheriadis E. 500 intragastric balloons: what happens 5

years thereafter? Obes Surg. 2012;22(6):896-903. doi:10.1007/s11695-012-0607-2.

923. Kermansaravi M, Esparham A, Parmar C, Husain FA, Solouki A, Mahjoubi M, et al. Intragastric balloon as a bridge before metabolic and bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2025;35(5):1934-46. doi:10.1007/s11695-025-07838-0.

924. Barghash M, Riad M, Khalil Y, Mohamed K, Elgamasy A, Aly O, et al. Short-term versus long-term efficacy of endoscopic sleeve gastroplasty in 8880 obese patients: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2026;28(9):8189-207. doi:10.1111/dom.70988.

925. Hedjoudje A, Abu Dayyeh BK, Cheskin LJ, Adam A, Neto MG, Badurdeen D, et al. Efficacy and safety of endoscopic sleeve gastroplasty: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(5):1043-53.e4. doi:10.1016/j.cgh.2019.08.022.

926. Sharaiha RZ, Hajifathalian K, Kumar R, Saunders K, Mehta A, Ang B, et al. Five-year outcomes of endoscopic sleeve gastroplasty for the treatment of obesity. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(5):1051-7.e2. doi:10.1016/j.cgh.2020.09.055.

927. LaPlante G, Cheema S, Brand B, Jatana S, Kung J, Ringuette V, et al. Comparing long-term weight loss and complications in endoscopic sleeve gastroplasty and laparoscopic sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2026;40(10):9112-21. doi:10.1007/s00464-026--12932-0.

928. Barone G, de Assis LM, Delgado LM, Viana P, Pilon G, Garcia G, et al. Endoscopic sleeve gastroplasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2026;36(6):3222-33. doi:10.1007/s11695-026-08621-5.

929. Hamza M, Khalid AA, Kritika F, Ahmed A, Younus H. Comparative safety of endoscopic sleeve gastroplasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a meta-analysis of over 1.1 million patients. Obes Surg. 2026;36(6):2795-810. doi:10.1007/s11695-026-08619-z.

930. Thompson CC, Chand B, Chen YK, DeMarco DC, Miller L, Schweitzer M, et al. Endoscopic suturing for transoral outlet reduction increases weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Gastroenterology. 2013;145(1):129-37.e3. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.002.

931. Ortega PM, Sabatella L, Brachimi E, Arregui A, Yong KK, Perretta S. Effectiveness of transoral outlet reduction post-Roux-en-Y gastric bypass beyond the one-year benchmark: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2026;36(2):874-86. doi:10.1007/s11695-025-08461-9.

932. Thompson CC, Abu Dayyeh BK, Kushner R, Sullivan S, Schorr AB, Amaro A, et al. Percutaneous gastrostomy device for the treatment of class II and class III obesity: results of a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2017;112(3):447-57. doi:10.1038/ajg.2016.500.

933. de Quadros LG, Galvão Neto M, Coimbra CC, Teixieira A, Concon Filho A, Kaiser Junior RL, et al. Comparison of the concomitant use of anti-obesity medications with endoscopic sleeve gastroplasty versus endoscopic sleeve gastroplasty alone: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2026;40(8):6508-27. doi:10.1007/s00464-026-12936-w.

934. Badurdeen D, Hoff AC, Hedjoudje A, Adam A, Itani MI, Farha J, et al. Endoscopic sleeve gastroplasty plus liraglutide versus endoscopic sleeve gastroplasty alone for weight loss. Gastrointest Endosc. 2021;93(6):1316-24.e1. doi:10.1016/j.gie.2020.10.016.

935. Yılmaz A, Hanlıoğlu S, Demiral G, Karatepe O. The efficacy of liraglutide combined with intragastric balloon on weight loss. Rev Assoc Med Bras (1992). 2023;69(12):e20230571. doi:10.1590/1806--9282.20230571.

936. Muniraj T, Day LW, Teigen LM, Ho EY, Sultan S, Davitkov P, et al. AGA clinical practice guidelines on intragastric balloons in the management of obesity. Gastroenterology. 2021;160(5):1799-808. doi:10.1053/j.gastro.2021.03.003.

937. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet. 2021;397(10271):293-304. doi:10.1016/S0140-6736(20)32649-0.

938. Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, Arterburn DE, Simonson DC, Gourash WF, et al. Long-term outcomes of medical management vs bariatric surgery in type 2 diabetes. JAMA. 2024;331(8):654-64. doi:10.1001/jama.2024.0318.

939. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the performance of common measures of weight regain after bariatric surgery for association with clinical outcomes. JAMA. 2018;320(15):1560-9. doi:10.1001/jama.2018.14433.

940. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): indications for metabolic and bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2022;18(12):1345-56. doi:10.1016/j.soard.2022.08.013.

941. Glazer S, Biertho L. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: bariatric surgery: selection and pre-operative workup [Internet]. Edmonton: Obesity Canada; 2020. Disponível em: https://obesitycanada.ca/wp-content/uploads/2021/07/12-Bariatric-Surgery-%E2%80%93-Preoperative-Workup-v5-with-links.pdf

942. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes Facts. 2013;6(5):449-68. doi:10.1159/000355480.

943. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, Petry TBZ, Lopes Correa JL, Schiavon CA, et al. Effect of gastric bypass vs best

medical treatment on early-stage chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and obesity: a randomized clinical trial. JAMA Surg. 2020;155(8):e200420. doi:10.1001/jamasurg.2020.0420.

944. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care. 2016;39(6):861-77. doi:10.2337/dc16-0236.

945. Salminen P, Grönroos S, Helmiö M, Hurme S, Juuti A, Juusela R, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass on weight loss, comorbidities, and reflux at 10 years in adult patients with obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. JAMA Surg. 2022;157(8):656–66. doi:10.1001/jamasurg.2022.2229.

946. Kamar MC, Astudillo Coello PE, Santos AVR, Melo SL. Ten-year follow-up for sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2026;36(5):2625-33. doi:10.1007/s11695-026-08630-4.

947. Navarini D, Madalosso CAS, Fornari F, Tognon AP, Ghiasson C, Scortegagna GT, et al. Gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: an 8-year prospective cohort study. World J Surg. 2026;50(6):1460-7. doi:10.1002/wjs.70367.

948. Kraljević M, Süsstrunk J, Wölnerhanssen BK, Peters T, Bueter M, Gero D, et al. Long-term outcomes of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. JAMA Surg. 2025;160(4):369. doi:10.1001/jamasurg.2024.7052.

949. By-Band-Sleeve Collaborative Group. Roux-en-Y gastric bypass, adjustable gastric banding, or sleeve gastrectomy for severe obesity (By-Band-Sleeve): a multicentre, open label, three-group, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(5):410-26. doi:10.1016/S2213--8587(25)00025-7.

950. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007;357(8):741-52. doi:10.1056/NEJMoa066254.

951. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. JAMA. 2019;322(13):1271-82. doi:10.1001/jama.2019.14231.

952. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med. 2007;357(8):753-61. doi:10.1056/NEJMoa066603.

953. King WC, Chen JY, Courcoulas AP, Dakin GF, Engel SG, Flum DR, et al. Alcohol and other substance use after bariatric surgery: prospective evidence from a U.S. multicenter cohort study. Surg Obes Relat Dis. 2017;13(8):1392-402. doi:10.1016/j.soard.2017.03.021.

954. Shang LF, Yang KL, Zhang XY, Shen X, Jiang KW, Shi C, et al. The incidence of suicide following metabolic and bariatric surgery: a prognosis systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Obes Rev. 2026;27(10):e70129. doi:10.1111/obr.70129.

955. Rousseau C, Jean S, Gamache P, Lebel S, Mac-Way F, Biertho L, et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. BMJ. 2016;354:i3794. doi:10.1136/bmj.i3794.

956. Hari T, Elsherbiny S. Bariatric surgery: what the ophthalmologist needs to know. Eye (Lond). 2022;36:1147-53. doi:10.1038/s41433-021-01811-8.

957. Zainuddin MZA, Che Hamzah J, Nik Mahmood NRK, Cheng TC, Bastion MC. Nutritional optic neuropathy: bariatric surgery gone wrong. Cureus. 2025;17(5):e84548. doi:10.7759/cureus.84548.

958. Klevay LM. Poor vision from copper deficiency. Curr Nutr Rep. 2025;14(1):121. doi:10.1007/s13668-025-00712-6.

959. Aasheim ET. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: a systematic review. Ann Surg. 2008;248(5):714-20. doi:10.1097/SLA.0b013e3181884308.

960. Benson-Davies S, Frederiksen K, Patel R. Bariatric nutrition and evaluation of the metabolic surgical patient: update to the 2022 Obesity Medicine Association (OMA) bariatric surgery, gastrointestinal hormones, and the microbiome clinical practice statement (CPS). Obes Pillars. 2025;13:100154. doi:10.1016/j.obpill.2024.100154.

961. Liu C, Tian P, Li M, Liu Y, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy of preoperative GLP-1 receptor agonists on the perioperative outcomes of bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis. 2026;22(6):644-54. doi:10.1016/j.soard.2026.02.019.

962. Majid SF, Davis MJ, Ajmal S, Podkameni D, Jain-Spangler K, Guerron AD, et al. Current state of the definition and terminology related to weight recurrence after metabolic surgery: review by the POWER Task Force of the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Surg Obes Relat Dis. 2022;18(7):957-63. doi:10.1016/j.soard.2022.04.012.

963. Stanley C, Mallik R, Hamid N, Jassil FC, Reuven V, Ruwona T, et al. Semaglutide versus placebo in individuals with poor weight loss after bariatric surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. Nat Med. 2026;32(7):2662-72. doi:10.1038/s41591-026-04416-4.

964. Murvelashvili N, Xie L, Schellinger JN, Mathew MS, Marroquin EM, Lingvay I, et al. Effectiveness of semaglutide versus liraglutide for treating post-metabolic and bariatric surgery weight recurrence. Obesity (Silver Spring). 2023;31(5):1280-9. doi:10.1002/oby.23736.

965. Vinciguerra F, Di Stefano C, Guccione F, Degano C, Nigro S, Baratta R, et al. Tirzepatide for recurrent weight gain after

bariatric procedures: real-world evidence of efficacy and safety. Obes Surg. 2026;36(7):3697-704. doi:10.1007/s11695-026-08754-7.

966. Cohen RV, Busetto L, Levinson R, Le Roux CW, Salminen P, Prager G, et al. International consensus position statement on the role of obesity management medications in the context of metabolic bariatric surgery: expert guideline by the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Br J Surg. 2024;111(12):znae283. doi:10.1093/bjs/znae283.

967. Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, Kamocka A, McGlone ER, Al-Najim W, et al. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(7):549-59. doi:10.1016/S2213-8587(19)30157-3.

968. Leslie DB, Steffen BT, Wise E, Steffen LM, Kopacz K, Ruanpeng D, et al. 1-year outcomes of semaglutide, tirzepatide, and sleeve gastrectomy in obesity in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026;14(8):638-48. doi:10.1016/S2213-8587(26)00030-6.

969. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil – ENANI-2019. Relatório 7: estado nutricional antropométrico da criança e da mãe [Internet]. Rio de Janeiro: UFRJ; [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://enani.nutricao.ufrj.br/download/relatorio--7-estado-nutricional-antropometrico-da-crianca-e-da-mae/

970. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Atlas da obesidade infantil no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

971. Conde WL, Mazzeti CMS, Silva JC, Santos IKS, Santos AMR. Estado nutricional de escolares adolescentes no Brasil: a Pesquisa Nacional de Saúde dos Escolares 2015. Rev Bras Epidemiol. 2018;21(Supl 1):e180008. doi:10.1590/1980-549720180008.supl.1.

972. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:76-85. doi:10.1111/j.1651--2227.2006.tb02378.x.

973. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007;85(9):660-7. doi:10.2471/BLT.07.043497.

974. Centers for Disease Control and Prevention. Background: CDC extended BMI-for-age growth charts [Internet]. Atlanta: CDC; 2022 [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.cdc.gov/growth-chart-training/hcp/extended-growth-charts/index.html

975. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128(15):1689-712. doi:10.1161/CIR.0b013e3182a5cfb3.

976. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity: assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):709-57. doi:10.1210/jc.2016-2573.

977. Fox CK, Armstrong SC, Kelly AS. Obesity in children aged 2 to 12 years: a review. JAMA. 2026 Oct 21 [Epub ahead of print]. doi:10.1001/jama.2026.18806.

978. Mann JP, Byrne CD, Targher G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in children and adolescents. JAMA. 2026 Oct 21 [Epub ahead of print]. doi:10.1001/jama.2026.16766.

979. Xanthakos SA, Ibrahim SH, Adams K, et al. AASLD Practice Statement on the evaluation and management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in children. Hepatology. 2025;82(5):1352-94. doi:10.1097/HEP.0000000000001368.

980. Mead E, Brown T, Rees K, Azevedo LB, Whittaker V, Jones D, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD012651. doi:10.1002/14651858.CD012651.

981. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD012691. doi:10.1002/14651858.CD012691.

982. O'Connor EA, Evans CV, Henninger M, Redmond N, Senger CA. Interventions for weight management in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2024;332(3):233-48. doi:10.1001/jama.2024.6739.

983. US Preventive Services Task Force; Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, et al. Interventions for high body mass index in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2024;332(3):226-32. doi:10.1001/jama.2024.11146.

984. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. N Engl J Med. 2022;387(24):2245-57. doi:10.1056/NEJMoa2208601.

985. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med. 2020;382(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1916038.

986. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, Shoemaker AH, Shih W, Peterson C, et al. Phentermine/topiramate for the

treatment of adolescent obesity. NEJM Evid. 2022;1(6):EVIDoa2200014. doi:10.1056/EVIDoa2200014.

987. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293(23):2873-83. doi:10.1001/jama.293.23.2873.

988. World Health Organization. WHO guidelines on the integrated management of obesity in children. Geneva: WHO; 7 out 2026. ISBN 978-92-4-012339-7. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240123397

989. World Health Organization. WHO guidelines on the integrated management of obesity in adolescents. Geneva: WHO; 7 out 2026. ISBN 978-92-4-012387-8. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240123878

990. Fox CK, Barrientos-Pérez M, Bomberg EM, Dcruz J, Gies I, Harder-Lauridsen NM, et al. Liraglutide for children 6 to <12 years of age with obesity - a randomized trial. N Engl J Med. 2025;392(6):555-65. doi:10.1056/NEJMoa2407379.

991. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Wegovy (semaglutida): ampliação de uso [Internet]. Brasília: Anvisa; DOU 25 set 2023 [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/wegovy-semaglutida-ampliacao-de-uso

992. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Saxenda (liraglutida): nova indicação [Internet]. Brasília: Anvisa; DOU 3 ago 2020 [citado 22 out 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/saxenda-liraglutida-nova-indicacao

993. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Brandt ML, Xanthakos SA, et al. Five-year outcomes of gastric bypass in adolescents as compared with adults. N Engl J Med. 2019;380(22):2136-45. doi:10.1056/NEJMoa1813909.

994. Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, Flodmark CE, Dahlgren J, Bruze G, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 5-year, Swedish nationwide study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(3):174-83. doi:10.1016/S2213-8587(16)30424--7.

995. Järvholm K, Janson A, Peltonen M, Neovius M, Gronowitz E, Engström M, et al. Metabolic and bariatric surgery versus intensive non-surgical treatment for adolescents with severe obesity (AMOS2): a multicentre, randomised, controlled trial in Sweden. Lancet Child Adolesc Health. 2023;7(4):249-60. doi:10.1016/S2352-4642(22)00373-X.

996. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, Bruzoni M, Cohen M, Desai A, et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. Surg Obes Relat Dis. 2018;14(7):882-901. doi:10.1016/j.soard.2018.03.019.

997. Katz AL, Webb SA; Committee on Bioethics. Informed consent in decision-making in pediatric practice. Pediatrics. 2016;138(2):e20161485. doi:10.1542/peds.2016-1485.

998. Shrewsbury VA, Baur LA, Nguyen B, Steinbeck KS. Transition to adult care in adolescent obesity: a systematic review and why it is a neglected topic. Int J Obes (Lond). 2014;38(4):475-9. doi:10.1038/ijo.2013.215.

999. Torbahn G, Kapp P, Brauchmann J, Laudenbach L, Vanersa N, Rocha EPAA, et al. Transition of care for adolescents and young adults living with obesity: a systematic review. Obes Facts. 2025. doi:10.1159/000549333.

1000. Ball GDC, Merdad R, Birken CS, Cohen TR, Goodman B, Hadjiyannakis S, et al. Managing obesity in children: a clinical practice guideline. CMAJ. 2025;197(14):E372-89. doi:10.1503/cmaj.241456.

1001. Börchers S, Skibicka KP. GLP-1 and its analogs: does sex matter? Endocrinology. 2025;166(2):bqae165. doi:10.1210/endocr/bqae165.

1002. Castaneda R, Sepulveda D, Hurtado Andrade MD, Shufelt CL, Faubion SS. Weight loss interventions and sexual function in midlife women: the emerging role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Menopause. 2026 Jul 28. Online ahead of print. doi:10.1097/GME.0000000000002854.

1003. Martínez-Vázquez S, Hernández-Martínez A, Peinado-Molina RA, Martínez-Galiano JM. Impact of overweight and obesity in postmenopausal women. Climacteric. 2023;26(6):577-82. doi:10.1080/13697137.2023.2228692.

1004. Chopra S, Sharma KA, Ranjan P, Malhotra A, Vikram NK, Kumari A. Weight management module for perimenopausal women: a practical guide for gynecologists. J Midlife Health. 2019;10(4):165-72. doi:10.4103/jmh.jmh_155_19.

1005. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142(25):e506-32. doi:10.1161/CIR.0000000000000912.

1006. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Eur Heart J. 2021;42(10):967-84. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044.

1007. Maxwell CV, Shirley R, O'Higgins AC, Rosser ML, O'Brien P, Hod M, et al. Management of obesity across women's life course: FIGO Best Practice Advice. Int J Gynaecol Obstet. 2023;160 Suppl 1:35-49. doi:10.1002/ijgo.14549.

1008. Stute P, Pavicic E, Armeni E, Boban J, Ceausu I, Erel CT, et al. 'Healthy menopause': the European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2026 framework for precision, digital, and interdisciplinary midlife health. Maturitas. 2026;212:109060. doi:10.1016/j.maturitas.2026.109060.

1009. Rees M, Abernethy K, Bachmann G, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: a European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. Maturitas.

2022;158:70-7. doi:10.1016/j.maturitas.2021.12.001.

1010. Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, Malhotra U, Blake J, Wolfman W, et al. Guideline No. 422a: Menopause: vasomotor symptoms, prescription therapeutic agents, complementary and alternative medicine, nutrition, and lifestyle. J Obstet Gynaecol Can. 2021;43(10):1188-204.e1. doi:10.1016/j.jogc.2021.08.003.

1011. Johnston S, Bouchard C, Fortier M, Wolfman W. Guideline No. 422b: Menopause and genitourinary health. J Obstet Gynaecol Can. 2021;43(11):1301-7.e1. doi:10.1016/j.jogc.2021.09.001.

1012. Shea AK, Wolfman W, Fortier M, Soares CN. Guideline No. 422c: Menopause: mood, sleep, and cognition. J Obstet Gynaecol Can. 2021;43(11):1316-23.e1. doi:10.1016/j.jogc.2021.08.009.

1013. Wolfman W, Krakowsky Y, Fortier M. Guideline No. 422d: Menopause and sexuality. J Obstet Gynaecol Can. 2021;43(11):1334-41.e1. doi:10.1016/j.jogc.2021.09.005.

1014. Abramson BL, Black DR, Christakis MK, Fortier M, Wolfman W. Guideline No. 422e: Menopause and cardiovascular disease. J Obstet Gynaecol Can. 2021;43(12):1438-43.e1. doi:10.1016/j.jogc.2021.09.010.

1015. Jacobson M, Mills K, Graves G, Wolfman W, Fortier M. Guideline No. 422f: Menopause and breast cancer. J Obstet Gynaecol Can. 2021;43(12):1450-6.e1. doi:10.1016/j.jogc.2021.09.011.

1016. Khan AA, Abu Alrob H, Ali DS, Dandurand K, Wolfman W, Fortier M. Guideline No. 422g: Menopause and osteoporosis. J Obstet Gynaecol Can. 2022;44(5):527-36.e5. doi:10.1016/j.jogc.2021.09.013.

1017. Aktoz F, Erel CT, Ozcivit Erkan IB, Armeni E, Boban J, Ceausu I, et al. From PCOS to PMOS: an EMAS clinical guide to the proposed terminology and its relevance to menopause care. Maturitas. 2026;214:109119. doi:10.1016/j.maturitas.2026.109119.

1018. Agnew HJ, Kitson SJ, Crosbie EJ. Gynecological malignancies and obesity. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023;88:102337. doi:10.1016/j.bpobgyn.2023.102337.

1019. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH statement: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists and oral contraception. London: FSRH; January 2025.

1020. Drummond RF, Seif KE, Reece EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in pregnancy: a review. Am J Obstet Gynecol. 2025;232(1):17-25. doi:10.1016/j.ajog.2024.08.024.

1021. Thapaliya K, Sweeting A, Black KI, Poprzeczny A, Mazza D, Grzeskowiak LE. Incidence of GLP-1 receptor agonist use by women of reproductive age attending general practices in Australia, 2011–2022: a retrospective open cohort study. Med J Aust. 2025;223(7):365-71. doi:10.5694/mja2.70026.

1022. La Vignera S, Condorelli RA. Benefits of incretin therapy on ovarian function: a scientific literature review. Int J Mol Sci. 2026;27(11):4752. doi:10.3390/ijms27114752.

1023. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH clinical guideline: contraception for women aged over 40 years. London: FSRH; 2017 (amended July 2023). Available from: https://fsrh.org/Common/Uploaded%20files/documents/fsrh-guideline-contraception-for-women-aged-over-40-years-august-2017-amended-july-2023-.pdf

1024. Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, Kortsmit K, Brittain AW, Snyder EM, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. MMWR Recomm Rep. 2024;73(4):1-126. doi:10.15585/mmwr.rr7304a1.

1025. Long ME, Faubion SS, MacLaughlin KL, Pruthi S, Casey PM. Contraception and hormonal management in the perimenopause. J Womens Health (Larchmt). 2015;24(1):3-10. doi:10.1089/jwh.2013.4544.

1026. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN 978-92-4-011558-3. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240115583

1027. Calvarysky B, Dotan I, Shepshelovich D, Leader A, Diker Cohen T. Drug-drug interactions between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and oral medications: a systematic review. Drug Saf. 2024;47(5):439-51. doi:10.1007/s40264-023-01392-3.

1028. Min JS, Jo SJ, Lee S, Kim DY, Kim DH, Lee CB, et al. A comprehensive review on the pharmacokinetics and drug-drug interactions of approved GLP-1 receptor agonists and a dual GLP-1/GIP receptor agonist. Drug Des Devel Ther. 2025;19:3509-37. doi:10.2147/DDDT.S506957.

1029. Skelley JW, Swearengin K, York AL, Glover LH. The impact of tirzepatide and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception. J Am Pharm Assoc (2003). 2024;64(1):204-11.e4. doi:10.1016/j.japh.2023.10.037.

1030. Viana DPC, Invitti AL, Jacobsen L, Schor E. Tirzepatide and oral progestogens: a hypothesis-generating review of a biologically plausible pharmacokinetic interaction in gynaecologic disease control and menopausal hormone therapy. Maturitas. 2026;214:109116. doi:10.1016/j.maturitas.2026.109116.

1031. Therapeutic Goods Administration. Updated contraception advice for Mounjaro (tirzepatide) [Internet]. Canberra: TGA; 2025 [citado 24 out 2026]. Disponível em: https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/updated-contraception-advice-mounjaro-tirzepatide

1032. Ozbek L, Shah E, Al-Shiab R, Inal A, Guldan M, Afsar B, et al. Safety of GLP-1 and dual GLP-1/GIP receptor agonists in preconception, pregnancy, and lactation: a systematic review of maternal, fetal, and neonatal outcomes. Diabetes Obes Metab. 2026;28(6):4503-28. doi:10.1111/dom.70699.

1033. Lin S, Deng Y, Huang J, Li M, Sooranna SR, Qin M, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists on weight management and metabolic parameters in PCOS women: a meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2025;15(1):16512. doi:10.1038/s41598-025-99622-4.

1034. Goldberg A, Graca S, Liu J, Rao V, Witchel SF, Pena A, et al. Anti-obesity pharmacological agents for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis to inform the 2023 international evidence-based guideline. Obes Rev. 2024;25(5):e13704. doi:10.1111/obr.13704.

1035. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;116(5):1266-85. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.018.

1036. Dilbaz B, Ateş Ç. The effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fertility, contraception, and pregnancy: clinical perspectives. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2026;31(4):237-44. doi:10.1080/13625187.2026.2644895.

1037. Mutsaerts MAQ, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WKH, Perquin DAM, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. N Engl J Med. 2016;374(20):1942-53. doi:10.1056/NEJMoa1505297.

1038. Institute of Medicine; National Research Council; Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington (DC): The National Academies Press; 2009. doi:10.17226/12584.

1039. Kac G, Carrilho TRB, Rasmussen KM, Reichenheim ME, Farias DR, Hutcheon JA; Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. Am J Clin Nutr. 2021;113(5):1351-60. doi:10.1093/ajcn/nqaa402.

1040. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2017;317(21):2207-25. doi:10.1001/jama.2017.3635.

1041. Lim S, O'Reilly S, Behrens H, Skinner T, Ellis I, Dunbar JA. Effective strategies for weight loss in post-partum women: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2015;16(11):972-87. doi:10.1111/obr.12312.

1042. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. N Engl J Med. 2015;372(9):814-24. doi:10.1056/NEJMoa1405789.

1043. Shawe J, Ceulemans D, Akhter Z, Neff K, Hart K, Heslehurst N, et al. Pregnancy after bariatric surgery: consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. Obes Rev. 2019;20(11):1507-22. doi:10.1111/obr.12927.

1044. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obesity in pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. Obstet Gynecol. 2021;137(6):e128-44. doi:10.1097/AOG.0000000000004395.

1045. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, et al. Safety of GLP-1 receptor agonists and other second-line antidiabetics in early pregnancy. JAMA Intern Med. 2024;184(2):144-52. doi:10.1001/jamainternmed.2023.6663.

1046. Kodali LSM, Metlock FE, Nriagu BN, Brazile TL, Kwapong YA, Dastmalchi LN, et al. GLP-1 receptor agonist exposure during pregnancy: a systematic review and meta-analysis of adverse pregnancy outcomes. JACC Adv. 2026;5(6):102649. doi:10.1016/j.jacadv.2026.102649.

1047. Diab H, Fuquay T, Datta P, Bickel U, Thompson J, Krutsch K. Subcutaneous semaglutide during breastfeeding: infant safety regarding drug transfer into human milk. Nutrients. 2024;16(17):2886. doi:10.3390/nu16172886.

1048. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008;371(9612):569-78. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X.

1049. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, et al. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy. Gynecol Oncol. 2014;133(1):63-6. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.012.

1050. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. Am Fam Physician. 2012;85(1):35-43. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2012/0101/p35.html

1051. Troìa L, Martone S, Morgante G, Luisi S. Management of perimenopause disorders: hormonal treatment. Gynecol Endocrinol. 2021;37(3):195-200. doi:10.1080/09513590.2020.1852544.

1052. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Clinical Practice Update: updated guidance regarding the role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of individuals with postmenopausal bleeding. Obstet Gynecol. 2026;148(1):e87-91. doi:10.1097/AOG.0000000000006275.

1053. Van den Bosch T, Heremans R, Landolfo C, Epstein E, Leone FPG, Bourne T, et al. ISUOG consensus statement on sonographic assessment of the endometrium: how to perform a gynecological ultrasound scan and report the findings. Ultrasound Obstet Gynecol. 2026;67(2):241-58. doi:10.1002/uog.70163.

1054. Chee RKW, Koshy RM, Haidey J, Murad MH, Low G, Wilson MP. Re-evaluating endometrial thickness in symptomatic postmenopausal patients for excluding cancer: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Radiol. 2025;22(4):425-35. doi:10.1016/j.jacr.2024.11.008.

1055. Mukherjee A, Ghaem-Maghami S, Syed AA; Medical Advisory Council of the British Menopause Society. Use of incretin-based therapies in women using hormone replacement therapy (HRT). BMS Tool for Clinicians. Marlow: British Menopause Society; April 2025.

1056. Manley K, Hillard T, Clark J, Kumar G, Morrison J, Hamoda H, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First Time. Post Reprod Health. 2024;30(2):95-116. doi:10.1177/20533691241254413.

1057. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. 2019;26(10):1213-27. doi:10.1097/GME.0000000000001424.

1058. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2019;221(5):393-409.e50. doi:10.1016/j.ajog.2019.04.023.

1059. Karam J, Lau ES, Shufelt CL. The cardiometabolic effects of menopause. Obstet Gynecol. 2026 Sep 4. Online ahead of print. doi:10.1097/AOG.0000000000006418.

1060. Juppi HK, Sipilä S, Cronin NJ, Karvinen S, Karppinen JE, Tammelin TH, et al. Role of menopausal transition and physical activity in loss of lean and muscle mass: a follow-up study in middle-aged Finnish women. J Clin Med. 2020;9(5):1588. doi:10.3390/jcm9051588.

1061. Weidlinger S, Winterberger K, Pape J, Weidlinger M, Janka H, von Wolff M, et al. Impact of estrogens on resting energy expenditure: a systematic review. Obes Rev. 2023;24(10):e13605. doi:10.1111/obr.13605.

1062. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. Climacteric. 2012;15(5):419-29. doi:10.3109/13697137.2012.707385.

1063. Sun Y, Liu B, Snetselaar LG, Wallace RB, Caan BJ, Rohan TE, et al. Association of normal-weight central obesity with all-cause and cause-specific mortality among postmenopausal women. JAMA Netw Open. 2019;2(7):e197337. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.7337.

1064. Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, et al.; ESHRE, ASRM, CREWHIRL and IMS Guideline Group on POI. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. Hum Reprod Open. 2024;2024(4):hoae065. doi:10.1093/hropen/hoae065.

1065. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, Sternfeld B, Gold EB, Johnston JM, et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol. 2008;167(1):78-85. doi:10.1093/aje/kwm244.

1066. Huang AJ, Subak LL, Wing R, West DS, Hernandez AL, Macer J, et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flushes in women. Arch Intern Med. 2010;170(13):1161-7. doi:10.1001/archinternmed.2010.162.

1067. Coborn J, de Wit A, Crawford S, Nathan M, Rahman S, Finkelstein L, et al. Disruption of sleep continuity during the perimenopause: associations with female reproductive hormone profiles. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(10):e4144-53. doi:10.1210/clinem/dgac447.

1068. Bruyneel M, Rozenberg S, Sanida C, Demaeyer N, Castermans E, Bruyneel AV. Pharmacological and non-pharmacological treatments for chronic insomnia in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med. 2026;146:109040. doi:10.1016/j.sleep.2026.109040.

1069. The North American Menopause Society. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2023;30(6):573-90. doi:10.1097/GME.0000000000002200.

1070. Pompei LM, Bonassi-Machado R, Steiner ML, Pompei IM, de Melo NR, Nappi RE, et al. Profile of Brazilian climacteric women: results from the Brazilian Menopause Study. Climacteric. 2022;25(5):523-9. doi:10.1080/13697137.2022.2088276.

1071. Duralde ER, Sobel TH, Manson JE. Management of perimenopausal and menopausal symptoms. BMJ. 2023;382:e072612. doi:10.1136/bmj-2022-072612.

1072. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation. 2007;115(7):840-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.

1073. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(2):340-5. doi:10.1161/ATVBAHA.109.196022.

1074. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 2019;364:k4810. doi:10.1136/bmj.k4810.

1075. Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al.; MHT Eligibility Criteria Group. Eligibility criteria for menopausal hormone therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. Maturitas. 2022;166:65-85. doi:10.1016/j.maturitas.2022.08.008.

1076. Panay N, Fenton A, Hamoda H, Hillard T, Islam R, Pedder H, et al. International Menopause Society (IMS) recommendations and key messages on women's midlife health and menopause. Climacteric. 2025;28(6):634-56. doi:10.1080/13697137.2025.2585487.

1077. Panay N, Ang SB, Cheshire R, Goldstein SR, Maki P, Nappi RE; International Menopause Society Board. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies – an International Menopause Society White Paper. Climacteric. 2024;27(5):441-57. doi:10.1080/13697137.2024.2394950.

1078. Lumsden MA, Dekkers OM, Faubion SS, Lindén Hirschberg A, Jayasena CN, Lambrinoudaki I, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline for evaluation and management of menopause and the perimenopause. Eur J Endocrinol. 2025;193(4):G49-81. doi:10.1093/ejendo/lvaf206.

1079. Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. Menopause. 2022;29(4):483-90. doi:10.1097/GME.0000000000001938.

1080. Hicks A, Robson D, Tellis B, Smith S, Dunkley S, Baber R. Safety of menopause hormone therapy in postmenopausal women at higher risk of venous thromboembolism: a systematic review. Climacteric. 2025;28(5):497-509. doi:10.1080/13697137.2025.2503874.

1081. Castaneda R, Bechenati D, Tama E, Rivera Gutierrez R, Espinosa MA, Villamarin J, et al. The role of menopause hormone therapy in modulating tirzepatide-associated weight loss in postmenopausal women with overweight or obesity: a retrospective cohort study. Lancet Obstet Gynaecol Womens Health. 2026;2(2):e118-28. doi:10.1016/S3050-5038(25)00145-1.

1082. Tchang BG, Ciudin Mihai A, Stefanski A, García-Pérez LE, Mojdami D, Jouravskaya I, et al. Body weight reduction in women treated with tirzepatide by reproductive stage: a post hoc analysis from the SURMOUNT program. Obesity (Silver Spring). 2025;33(5):851-60. doi:10.1002/oby.24254.

1083. Osório Wender MC, Righetti G, Capp E. Tirzepatide, menopause hormone therapy, and oral hormone absorption. Lancet Obstet Gynaecol Womens Health. 2026;2(8):e674. doi:10.1016/S3050-5038(26)00181-0.

1084. Hurtado Andrade MD, Castaneda R, Faubion SS, Shufelt CL. Tirzepatide, menopause hormone therapy, and oral hormone absorption – authors' reply. Lancet Obstet Gynaecol Womens Health. 2026;2(8):e674-5. doi:10.1016/S3050-5038(26)00182-2.

1085. Hurtado Andrade MD. Pharmacologic options for the treatment of overweight and obesity. Menopause Practice Pearl. Pepper Pike (OH): The Menopause Society; 2025 Mar 4.

1086. Sánchez-Prieto M, Romero-Domínguez M, Orozco R, Lilue M, Lubián-López DM, González SP, et al. Incretin-based therapies in peri-and postmenopausal women with obesity: an expert position statement from the Spanish Menopause Society. Maturitas. 2026;213:109101. doi:10.1016/j.maturitas.2026.109101.

1087. Lu V, Tayachew B, Chevtsov A, Nicklas JM. Weight management in menopause: diet, physical activity, medication, and surgery. Obstet Gynecol Clin North Am. 2026;53(3):497-534. doi:10.1016/j.ogc.2026.04.002.

1088. Johnson KC, Bray GA, Cheskin LJ, Clark JM, Egan CM, Foreyt JP, et al.; Look AHEAD Study Group. The effect of intentional weight loss on fracture risk in persons with diabetes: results from the Look AHEAD randomized clinical trial. J Bone Miner Res. 2017;32(11):2278-87. doi:10.1002/jbmr.3214.

1089. Liu Y, Walzer D, Schmitz S, Shukla AP, Ma X, Chirko D, et al. Skeletal effect of semaglutide and tirzepatide in patients with increased risk of fractures. J Clin Endocrinol Metab. 2026;111(7):1959-66. doi:10.1210/clinem/dgag052.

1090. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2021;28(9):973-97. doi:10.1097/GME.0000000000001831.

1091. Pinkerton JV, Chelmow D, Witkop CT; ACOG Committee on Clinical Practice Guidelines–Gynecology. Management of postmenopausal osteoporosis: ACOG Clinical Practice Guideline No. 2. Obstet Gynecol. 2022;139(4):698-717. doi:10.1097/AOG.0000000000004730.

1092. Nilsson S, Hammar M, West J, Borga M, Thorell S, Spetz Holm AC. Resistance training decreased abdominal adiposity in postmenopausal women. Maturitas. 2023;176:107794. doi:10.1016/j.maturitas.2023.107794.

1093. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. JAMA Oncol. 2015;1(5):611-21. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1546.

1094. Nahmias-Blank D, Maimon O, Meirovitz A, Sheva K, Peretz-Yablonski T, Elkin M. Excess body weight and postmenopausal breast cancer: emerging molecular mechanisms and perspectives. Semin Cancer Biol. 2023;96:26-35. doi:10.1016/j.semcancer.2023.09.003.

1095. Tatum KL, Dahman B, Stevenson A, Williford SE, Cassel JB, Zhao H, et al. Survival and recurrence with GLP-1 receptor agonists in breast cancer. JAMA Netw Open. 2026;9(5):e2612133. doi:10.1001/jamanetworkopen.2026.12133.

1096. Shang X, Fu Y, Jin X, Wang C, Wang P, Guo P, et al. Association of overweight, obesity and risk of urinary incontinence in middle-aged and older women: a meta epidemiology study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1220551. doi:10.3389/fendo.2023.1220551.

1097. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al.; PRIDE Investigators. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. N Engl J Med. 2009;360(5):481-90. doi:10.1056/NEJMoa0806375.

1098. Paschou SA, Athanasiadou KI, Hafford-Letchfield T, Hinchliff S, Mauskar M, Rees M, et al. Sexual health and wellbeing and the menopause: an EMAS clinical guide. Maturitas. 2024;189:108055. doi:10.1016/j.maturitas.2024.108055.

1099. Kaufman MR, Ackerman AL, Amin KA, Coffey M, Danan E, Faubion SS, et al. The AUA/SUFU/AUGS guideline on genitourinary syndrome of menopause. J Urol. 2025;214(3):242-50. doi:10.1097/JU.0000000000004589.

1100. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2020;27(9):976-92. doi:10.1097/GME.0000000000001609.

1101. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Cerdas Pérez S, Islam RM, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(10):4660-6. doi:10.1210/jc.2019-01603.

1102. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. London: World Cancer Research Fund International; 2018. Disponível em: https://www.dietandcancerreport.org

1103. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: impact and future directions. J Nutr. 2020;150(4):663-71. doi:10.1093/jn/nxz268.

1104. Watts EL, Gonzalez-Feliciano A, Gunter MJ, Chatterjee N, Moore SC. Adiposity and cancer: systematic review and meta-analysis. Nat Metab. 2026;8(6):1426-39. doi:10.1038/s42255-026-01542-8.

1105. Watts EL, Gonzalez-Feliciano A, Gunter MJ, Chatterjee N, Moore SC. Adiposity and cancer: epidemiology, mechanisms and future perspectives. Nat Metab. 2026;8(6):1266-81. doi:10.1038/s42255-026-01529-5.

1106. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. J Clin Oncol. 2014;32(31):3568-74. doi:10.1200/JCO.2014.58.4680.

1107. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. CA Cancer J Clin. 2020;70(4):245-71. doi:10.3322/caac.21591.

1108. Espina C, Ritchie D, Riboli E, Kromhout H, Franceschi S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European Code Against Cancer 5th edition: 14 ways you can help prevent cancer. Lancet Reg Health Eur. 2026;63:101592. doi:10.1016/j.lanepe.2026.101592.

1109. Leitzmann MF, Bakogianni I, Anderson AS, Bauld L, Fernandez E, Morris S, et al. European Code Against Cancer, 5th edition – diet, excess body weight, physical activity, sedentary behavior, breastfeeding, and cancer. Mol Oncol. 2026;20(1):28-48. doi:10.1002/1878-0261.70201.

1110. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Absence of excess body fatness. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. (IARC Handbooks of Cancer Prevention; vol. 16). Disponível em: https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Absence-Of-Excess-Body-Fatness-2018

1111. Liu PH, Wu K, Ng K, Zauber AG, Nguyen LH, Song M, et al. Association of obesity with risk of early-onset colorectal cancer among women. JAMA Oncol. 2019;5(1):37-44. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4280.

1112. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. Lancet Oncol. 2015;16(1):36-46. doi:10.1016/S1470-2045(14)71123-4.

1113. Sung H, Siegel RL, Torre LA, Pearson-Stuttard J, Islami F, Fedewa SA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. CA Cancer J Clin. 2019;69(2):88-112. doi:10.3322/caac.21499.

1114. Islami F, Marlow EC, Thomson B, McCullough ML, Rumgay H, Gapstur SM, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, 2019. CA Cancer J Clin. 2024;74(5):405-32. doi:10.3322/caac.21858.

1115. Brenner DR, Poirier AE, Ruan Y, Hebert LA, Grevers X, Walter SD, et al. Estimates of the current and future burden of cancer attributable to excess body weight and abdominal adiposity in Canada. Prev Med. 2019;122:49-64. doi:10.1016/j.ypmed.2019.03.014.

1116. Rezende LFM, Arnold M, Rabacow FM, Levy RB, Claro RM, Giovannucci E, et al. The increasing burden of cancer attributable to high body mass index in Brazil. Cancer Epidemiol. 2018;54:63-70. doi:10.1016/j.canep.2018.03.006.

1117. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol. 2008;9(7):629-35. doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0.

1118. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 2):ii1-ii9. doi:10.1093/annonc/mdx810.

1119. Wang P, Wang S, Ma Y, Li H, Liu Z, Lin G, et al. Sarcopenic obesity and therapeutic outcomes in gastrointestinal surgical oncology: a meta-analysis. Front Nutr. 2022;9:921817. doi:10.3389/fnut.2022.921817.

1120. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, et al. Association of obesity with survival outcomes in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021;4(3):e213520. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3520.

1121. An Y, Wu Z, Wang N, Yang Z, Li Y, Xu B, et al. Association between body mass index and survival outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med.

2020;18:235. doi:10.1186/s12967-020-02404-x.

1122. Wang Z, Aguilar EG, Luna JI, Dunai C, Khuat LT, Le CT, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. Nat Med. 2019;25(1):141-51. doi:10.1038/s41591-018-0221-5.

1123. Luo J, Hendryx M, Manson JE, Figueiredo JC, LeBlanc ES, Barrington W, et al. Intentional weight loss and obesity-related cancer risk. JNCI Cancer Spectr. 2019;3(4):pkz054. doi:10.1093/jncics/pkz054.

1124. Yeh HC, Bantle JP, Cassidy-Begay M, Blackburn G, Bray GA, Byers T, et al.; Look AHEAD Research Group. Intensive weight loss intervention and cancer risk in adults with type 2 diabetes: analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. Obesity (Silver Spring). 2020;28(9):1678-86. doi:10.1002/oby.22936.

1125. Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, et al. Bariatric surgery and the risk of cancer in a large multisite cohort. Ann Surg. 2019;269(1):95-101. doi:10.1097/SLA.0000000000002525.

1126. Wilson RB, Lathigara D, Kaushal D. Systematic review and meta-analysis of the impact of bariatric surgery on future cancer risk. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6192. doi:10.3390/ijms24076192.

1127. Ipaye T, Goldney J, Wilkinson TJ, Zaccardi F, Yates T, Davies MJ, et al. Weight loss interventions and obesity-associated cancers in people with type 2 diabetes and overweight/obesity: a real-world observational study. Diabetes Obes Metab. 2025;27(12):6914-26. doi:10.1111/dom.70090.

1128. Ko A, Chang Y, Bahar F, Wang T, Xanthavanij N, Yu C, et al. Risk for cancer with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dual agonists: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2026;179(2):216-29. doi:10.7326/ANNALS-25-02237.

1129. Silverii GA, Marinelli C, Bettarini C, Del Vescovo GG, Monami M, Mannucci E. GLP-1 receptor agonists and the risk for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2025;27(8):4454-68. doi:10.1111/dom.16489.

1130. Dankner R, Murad H, Agay N, Olmer L, Freedman LS. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2350408. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50408.

1131. Wang L, Xu R, Kaelber DC, Berger NA. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and 13 obesity-associated cancers in patients with type 2 diabetes. JAMA Netw Open. 2024;7(7):e2421305. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.21305.

1132. Hsu AHC, Ramirez PT, Chang YH, Chiang YC, Santía MC, Meschini T, et al. GLP-1 receptor agonist use and cancer risk in obese nondiabetic adults. Ann Oncol. 2026;37(8):1178-85. doi:10.1016/j.annonc.2026.04.013.

1133. Dai H, Li Y, Lee YA, Lu Y, George TJ, Donahoo WT, et al. GLP-1 receptor agonists and cancer risk in adults with obesity. JAMA Oncol. 2025;11(10):1186-93. doi:10.1001/jamaoncol.2025.2681.

1134. Malcomson F, Green E, Mitrou G; World Cancer Research Fund International. GLP-1-related weight-loss medications and cancer [position statement]. London: WCRF International; 2026 Sep. Disponível em: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2026/09/GLP-1-Position-Statement_DIGITAL.pdf

1135. Maruthur NM, Bolen S, Brancati FL, Clark JM. Obesity and mammography: a systematic review and meta-analysis. J Gen Intern Med. 2009;24(5):665-77. doi:10.1007/s11606-009-0939-3.

1136. Cohen SS, Palmieri RT, Nyante SJ, Koralek DO, Kim S, Bradshaw P, et al. A review: obesity and screening for breast, cervical, and colorectal cancer in women. Cancer. 2008;112(9):1892-904. doi:10.1002/cncr.23408.

1137. Urbute A, Kjaer SK, Kesmodel US, Frederiksen K, Thomsen LT. Women with obesity participate less in cervical cancer screening and are more likely to have unsatisfactory smears: results from a nationwide Danish cohort study. Prev Med. 2022;159:107072. doi:10.1016/j.ypmed.2022.107072.

1138. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019;38(1):1-9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002.

1139. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021;40(5):2898-913. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005.

1140. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Open. 2021;6(3):100092. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100092.

1141. Muscogiuri G, Barrea L, Bettini S, El Ghoch M, Katsiki N, Tolvanen L, et al. European Association for the Study of Obesity (EASO) position statement on medical nutrition therapy for the management of individuals with overweight or obesity and cancer. Obes Facts. 2025;18(1):86-105. doi:10.1159/000542155.

1142. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2012;30(13):1553-61. doi:10.1200/JCO.2011.39.9436.

1143. Griggs JJ, Bohlke K, Balaban EP, Dignam JJ, Hall ET, Harvey RD, et al. Appropriate systemic therapy dosing for obese adult patients with cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2021;39(18):2037-48. doi:10.1200/JCO.21.00471.

1144. Alati A, Scher N, Toledano A. GLP-1 receptor agonists during chemotherapy and radiotherapy: a supportive care call

for nutrition-centred monitoring in the era of widespread prescribing. Support Care Cancer. 2026;34:447. doi:10.1007/s00520-026-10691-1.

1145. Hooper L, Liu S, Pai MP. GLP-1RA-induced delays in gastrointestinal motility: predicted effects on coadministered drug absorption by PBPK analysis. Pharmacotherapy. 2025;45(4):211-9. doi:10.1002/phar.70007.

1146. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2022;40(22):2491-507. doi:10.1200/JCO.22.00687.

1147. van den Berg MMGA, Winkels RM, de Kruif JTCM, van Laarhoven HWM, Visser M, de Vries JHM, et al. Weight change during chemotherapy in breast cancer patients: a meta-analysis. BMC Cancer. 2017;17(1):259. doi:10.1186/s12885-017-3242-4.

1148. Haseen F, Murray LJ, Cardwell CR, O'Sullivan JM, Cantwell MM. The effect of androgen deprivation therapy on body composition in men with prostate cancer: systematic review and meta-analysis. J Cancer Surviv. 2010;4(2):128-39. doi:10.1007/s11764-009-0114-1.

1149. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006;24(27):4448-56. doi:10.1200/JCO.2006.06.2497.

1150. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association. Circulation. 2010;121(6):833-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192695.

1151. Sestak I, Harvie M, Howell A, Forbes JF, Dowsett M, Cuzick J. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012;134(2):727-34. doi:10.1007/s10549-012-2085-6.

1152. Shao W, Zhang H, Qi H, Zhang Y. The effects of exercise on body composition of prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: an update systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022;17(2):e0263918. doi:10.1371/journal.pone.0263918.

1153. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, et al. Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). J Urol. 2023;209(6):1082-90. doi:10.1097/JU.0000000000003452.

1154. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer – systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Ann Oncol. 2014;25(10):1901-14. doi:10.1093/annonc/mdu042.

1155. Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2015;10(3):e0120706. doi:10.1371/journal.pone.0120706.

1156. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, et al. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. CA Cancer J Clin. 2022;72(3):230-62. doi:10.3322/caac.21719.

1157. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. Med Sci Sports Exerc. 2019;51(11):2375-90. doi:10.1249/MSS.0000000000002116.

1158. Sanft T, Day AT, Ansbaugh SM, Ariza-Heredia EJ, Armenian S, Baker KS, et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 2.2025. J Natl Compr Canc Netw. 2025;23(6):208-17. doi:10.6004/jnccn.2025.0028.

1159. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):43-73. doi:10.3322/caac.21319.

1160. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone JR, Loblaw A, Petrella T; Exercise for People with Cancer Guideline Development Group. Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2017;24(1):40-6. doi:10.3747/co.24.3376.

1161. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, et al. ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. Lancet Oncol. 2025;26(8):e423-35. doi:10.1016/S1470-2045(25)00167-6.

1162. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(2):181-209. doi:10.6004/jnccn.2023.0006.

1163. Agnew H, Kitson S, Crosbie EJ. Interventions for weight reduction in obesity to improve survival in women with endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2023;3(3):CD012513. doi:10.1002/14651858.CD012513.pub3.

1164. Rock CL, Flatt SW, Byers TE, Colditz GA, Demark-Wahnefried W, Ganz PA, et al. Results of the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) trial: a behavioral weight loss intervention in overweight or obese breast cancer survivors. J Clin Oncol. 2015;33(28):3169-76. doi:10.1200/JCO.2015.61.1095.

1165. Ligibel JA, Ballman KV, McCall L, Goodwin PJ, Alfano CM, Bernstein V, et al. Impact of a weight loss intervention on 1-year weight change in women with stage II/III breast cancer: secondary analysis of the Breast Cancer Weight Loss (BWEL) trial. JAMA Oncol. 2025;11(10):1194-203. doi:10.1001/jamaoncol.2025.2738.

1166. Sukumar JS, Raghavendra AS, Pasyar S, Bassett RL, Tripathy D, Barcenas CH, et al. Weight loss patterns and clinical

outcomes of GLP-1 receptor agonists in breast cancer survivors. Cancer Res Commun. 2026;6(3):447-55. doi:10.1158/2767-9764.CRC-25-0554.

1167. Goodwin PJ, Segal RJ, Vallis M, Ligibel JA, Pond GR, Robidoux A, et al. Randomized trial of a telephone-based weight loss intervention in postmenopausal women with breast cancer receiving letrozole: the LISA trial. J Clin Oncol. 2014;32(21):2231-9. doi:10.1200/JCO.2013.53.1517.

1168. Goodwin P, Segal R, Vallis M, Ligibel JA, Pond GR, Robidoux A, et al. The LISA randomized trial of a weight loss intervention in postmenopausal breast cancer: disease-free survival [resumo PD6-04]. Cancer Res. 2019;79(4 Suppl):PD6-04. doi:10.1158/1538-7445.SABCS18-PD6-04.

1169. Ghiassi S, El Chaar M, Aleassa EM, Moustarah F, El Djouzi S, Birriel TJ, et al. ASMBS position statement on the relationship between obesity and cancer, and the role of bariatric surgery: risk, timing of treatment, effects on disease biology, and qualification for surgery. Surg Obes Relat Dis. 2020;16:713-24. doi:10.1016/j.soard.2020.03.019.

1170. Global BMI Mortality Collaboration; Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388(10046):776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.

1171. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(2):185-93.

1172. Siskind DJ, Russell AW, Gamble C, Winckel K, Mayfield K, Hollingworth S, et al. Treatment of clozapine-associated obesity and diabetes with exenatide in adults with schizophrenia: a randomized controlled trial (CODEX). Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):1050-5. doi:10.1111/dom.13167.

1173. Park J, Ntelis S, Yunasan E, Downton KD, Yip TC, Munir KM, et al. Glucagon-like peptide 1 analogues as adjunctive therapy for patients with type 1 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2023. doi:10.1210/clinem/dgad471.

1174. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. Transplantation. 2020;104(4):S11-S103. doi:10.1097/TP.0000000000003136.

1175. Caleyachetty R, Barber TM, Mohammed NI, Cappuccio FP, Hardy R, Mathur R, et al. Ethnicity-specific BMI cutoffs for obesity based on type 2 diabetes risk in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(7):419-26. doi:10.1016/S2213-8587(21)00088-7.

1176. Froehlich-Grobe K, Lollar D. Obesity and disability. Am J Prev Med. 2011;41(5):541-5. doi:10.1016/j.amepre.2011.07.015.

1177. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017;18(7):715-23. doi:10.1111/obr.12551.

1178. Gleason PP, Urick BY, Marshall LZ, Friedlander N, Qiu Y, Leslie RS. Real-world persistence and adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonists among obese commercially insured adults without diabetes. J Manag Care Spec Pharm. 2024;30(8):860-7. doi:10.18553/jmcp.2024.23332.

1179. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, Clark JM, Delahanty LM, Hill JO, et al. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success. Obesity (Silver Spring). 2011;19(10):1987-98. doi:10.1038/oby.2011.230.

1180. Svetkey LP, Stevens VJ, Brantley PJ, Appel LJ, Hollis JF, Loria CM, et al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(10):1139-48. doi:10.1001/jama.299.10.1139.

Declaração de independência editorial, financiamento e conflitos de interesse

Independência editorial. A definição do escopo, a seleção e a interpretação das evidências e a formulação das recomendações desta diretriz foram conduzidas pela Sociedade Brasileira de Medicina da Obesidade (SBEMO), em posicionamento conjunto com a Ordem Médica Brasileira e as sociedades médicas signatárias, por meio do grupo elaborador relacionado na página de créditos, com independência editorial e subordinação exclusiva à evidência científica.

Financiamento. A elaboração desta diretriz foi financiada exclusivamente com recursos próprios da SBEMO. Não houve financiamento, patrocínio ou apoio de empresas farmacêuticas, de dispositivos médicos, de tecnologia, de alimentos, de farmácias ou de qualquer outra entidade com interesse comercial nos temas abordados.

Conflitos de interesse. Todos os autores e revisores relacionados na página de créditos declararam não possuir conflitos de interesse relacionados a esta diretriz.

Histórico de versões. Versão 4.0 – 27 de outubro de 2026: versão original. Versão 4.1 – 2 de novembro de 2026: atualização do Perfil Integrado de Evidência da recomendação R168 e da seção 17.3, para incorporar ensaios randomizados de semaglutida em pessoas com esquizofrenia publicados antes da data de corte e já citados na seção 10.24, conforme parecer de avaliação externa com o instrumento AGREE II. Não houve alteração do texto nem da força de nenhuma recomendação, e não foram acrescentadas referências.