

Semaglutida no tratamento de obesidade e sobrepeso

Semaglutide in the treatment of obesity and overweight

Semaglutida en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso

Recebido: 19/02/2023 | Revisado: 07/03/2023 | Aceitado: 16/03/2023 | Publicado: 20/03/2023

Izadora Pires de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-2557>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: izadora.tkm@hotmail.com

Fernando Garcia Lino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3959-390X>
Faculdade de Medicina Claretiano, Brasil
E-mail: fernandogarcialino@gmail.com

Jéssica Laís Rossin Rabano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-3091>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: jessicarrossin@hotmail.com

Juliana Reis Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9728-7017>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: julianasilvatp@hotmail.com

Ligia Zapata de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4752-4904>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: lili_zapata99@hotmail.com

Poliana Pezzotto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8308-331X>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: polipezzotto@hotmail.com

Tiago Luis Machado Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4874-7811>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: tiagolmmiranda@hotmail.com

Verônica Galvão Brunhara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8308-331X>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: veronicagbrunhara@gmail.com

Éric Azara de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3663-1627>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: eric.aoliveira@hotmail.com

Carollayne Mendonça Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-4705>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: carollaynemr@hotmail.com

Resumo

Introdução: O aumento da prevalência da obesidade nas últimas décadas tornou-se um importante problema de saúde em todo o mundo. A semaglutida 2,4 mg uma vez por semana foi aprovada pelo FDA em junho de 2021 para o tratamento de indivíduos com sobrepeso/obesos. O objetivo deste estudo é investigar a eficácia e segurança da semaglutida no tratamento da obesidade de pacientes que não são portadores de diabetes mellitus. **Metodologia:** Refere-se a uma revisão integrativa da literatura que aborda qualitativamente sobre a eficácia da semaglutida no tratamento da obesidade e sobrepeso. A pergunta norteadora definida foi: “A semaglutida é eficaz no tratamento de obesidade e sobrepeso?”. A busca ocorreu nas principais bases de dados, a partir dos descritores “semaglutide”, “obesity” e “overweight”. Após a aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se uma amostra de 6 estudos. **Resultados e discussão:** Os artigos expostos neste estudo serviram para consolidar a segurança e eficácia do uso de semaglutida subcutânea na dose de 2,4 mg em pacientes não diabéticos, com o intuito de promover o emagrecimento e diminuição do risco cardiometabólico. Essa medicação se mostrou superior a placebo e a outro agonista de GLP-1, a liraglutida. Os principais efeitos adversos são reações gastrointestinais, a exemplo de náuseas e diarreia, que tendem a diminuir com o tempo, como foi observado nos ensaios clínicos. **Conclusão:** O uso da semaglutida se mostrou seguro na dose de 2,4 mg, recomendada pela FDA e consolidada pelos diversos ensaios clínicos realizados nos últimos anos.

Palavras-chave: Agonistas de GLP-1; Semaglutida; Obesidade; Medicina.

Abstract

Introduction: The increasing prevalence of obesity in recent decades has become a major health problem worldwide. Semaglutide 2.4 mg once weekly was approved by the FDA in June 2021 for the treatment of overweight/obese individuals. The purpose of this study is to investigate the efficacy and safety of semaglutide in the treatment of obesity in patients who do not have diabetes mellitus. **Methodology:** This is an integrative literature review that qualitatively addresses the efficacy of semaglutide in the treatment of obesity and overweight. The guiding question was: "Is semaglutide effective in the treatment of obesity and overweight? The search occurred in the main databases, using the descriptors "semaglutide", "obesity", and "overweight". After applying all inclusion and exclusion criteria, a sample of 6 studies was obtained. **Results and discussion:** The articles exposed in this study served to consolidate the safety and efficacy of the use of subcutaneous semaglutide at a dose of 2.4 mg in non-diabetic patients in order to promote weight loss and reduce cardiometabolic risk. This medication has been shown to be superior to placebo and to another GLP-1 agonist, liraglutide. The main adverse effects are gastrointestinal reactions such as nausea and diarrhea, which tend to decrease over time, as observed in clinical trials. **Conclusion:** The use of semaglutide has proven safe at the dose of 2.4 mg recommended by the FDA and consolidated by several clinical trials conducted in recent years.

Keywords: GLP-1 agonists; Semaglutide; Obesity; Medicine.

Resumen

Introducción: La creciente prevalencia de la obesidad en las últimas décadas se ha convertido en un importante problema de salud en todo el mundo. Semaglutida 2,4 mg una vez a la semana fue aprobado por la FDA en junio de 2021 para el tratamiento de individuos con sobrepeso/obesidad. El objetivo de este estudio es investigar la eficacia y seguridad de semaglutida en el tratamiento de la obesidad en pacientes que no tienen diabetes mellitus. **Metodología:** Se trata de una revisión bibliográfica integradora que aborda de forma cualitativa la eficacia de semaglutida en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso. La pregunta norteadora definida fue: "¿La semaglutida es eficaz en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso?". La búsqueda se realizó en las principales bases de datos utilizando los descriptores "semaglutida", "obesidad" y "sobrepeso". Tras aplicar todos los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra de 6 estudios. **Resultados y discusión:** Los artículos expuestos en este estudio sirvieron para consolidar la seguridad y eficacia del uso de semaglutida subcutánea a dosis de 2,4 mg en pacientes no diabéticos, con el fin de promover la pérdida de peso y reducir el riesgo cardiometabólico. Este medicamento demostró ser superior al placebo y a otro agonista del GLP-1, la liraglutida. Los principales efectos adversos son reacciones gastrointestinales, como náuseas y diarrea, que tienden a disminuir con el tiempo, como se ha observado en los ensayos clínicos. **Conclusión:** El uso de la semaglutida se muestra seguro en la dosis de 2,4 mg, recomendada por la FDA y consolidada por los diversos ensayos clínicos realizados en los últimos años.

Palabras clave: Agonistas del GLP-1; Semaglutida; Obesidad; Medicina.

1. Introdução

A obesidade é a doença crônica progressiva mais comum: aproximadamente pelo menos 30% dos homens e 35% das mulheres são obesos em todo o mundo (Deng, 2022). O aumento da prevalência da obesidade nas últimas décadas tornou-se um importante problema de saúde em todo o mundo. As causas da obesidade são multifatoriais, sendo os fatores mais importantes o excesso de ingestão calórica e a falta de atividade física. O excesso de peso corporal aumenta o risco de desenvolvimento de doenças, como doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia, entre outras (Stadler, 2020). Em adultos, a obesidade é definida como um índice de massa corporal (IMC) de 30 kg/m² ou mais. (Peters, 2018).

Além disso, obesidade tem sido associada a um estado de inflamação sistêmica de baixo grau caracterizado por uma resposta de fase aguda impulsionada pelo tecido adiposo, com interleucina (IL)-6, IL-1, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF)- α desempenhando o maior papel e resultando em elevações subsequentes de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa (CRP) (Purdy, 2021). Encontrar tratamento eficaz e/ou abordagens preventivas visando a perda de peso, sua manutenção e, portanto, a redução da prevalência da obesidade é um grande desafio. (Simonson, 2020).

A perda e manutenção efetivas de peso a longo prazo requerem intervenções contínuas no estilo de vida, incluindo dieta ajustada e atividade física, que talvez sejam difíceis de manter para adultos portadores de obesidade e sobrepeso. A farmacoterapia, a terapia cirúrgica e a terapia auxiliar são necessárias e eficazes para alguns pacientes que passaram por inúmeras falhas na perda de peso. É difícil tornar a cirurgia bariátrica amplamente aplicável e tolerante devido às suas

complicações invasivas e pós-operatórias. Vários medicamentos anti-obesidade aprovados para uso clínico foram descontinuados devido a efeitos colaterais severos ou intoleráveis. (Deng, 2022).

O desenvolvimento de drogas agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) é promissor para o controle da obesidade. O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é um hormônio peptídico de 36 aminoácidos com ações multifacetadas, como estimulação dependente de glicose da liberação de insulina, inibição da secreção de glucagon e diminuição do esvaziamento gástrico. Vários GLP-1RAs estruturalmente refinados com biodisponibilidade aumentada têm atraído atenção, incluindo exenatida, liraglutida, dulaglutida, albiglutida e semaglutida. Entre eles, destaca-se a semaglutida. (Drucker, 2018; Knudsen, 2019).

A semaglutida é um análogo da liraglutida com a substituição da alanina por um ácido aminoisobutírico (Aib) na 2ª posição do N-terminal. O ácido graxo C16 também é trocado por ácido graxo C18 e ligado por um espaçador sintético. A meia-vida da semaglutida estende-se para 160 horas, suportando a administração uma vez por semana. A semaglutida 2,4 mg uma vez por semana foi aprovada pelo FDA em junho de 2021 para o tratamento de indivíduos com sobrepeso/obesos. (Chao, 2021; Blundell, 2017; Phillips, 2022).

O objetivo deste estudo é investigar a eficácia e segurança da semaglutida no tratamento da obesidade de pacientes que não são portadores de diabetes mellitus.

2. Metodologia

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura que aborda qualitativamente sobre a eficácia da semaglutida no tratamento da obesidade e sobrepeso. A revisão integrativa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma área de estudo, além de promover uma análise de ampla compreensão dos dados encontrados, proporcionando uma organização do estado atual do conhecimento. (Silva, 2020; Guedez, 2021).

Foram seguidos os passos preconizados por Mendes, Silveira e Galvão: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos artigos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento. (Mendes, et al., 2008).

A questão norteadora foi definida seguindo a estratégia PICO, cujo significado, segundo Sousa, Marques Vieira et al., 2017, é: Patient, referente a pessoa e/ou problema, Intervention, relacionada à intervenção, Comparison, comparação e Outcomes referente aos resultados. Assim, na pesquisa, foi da seguinte maneira: P: pacientes com obesidade ou sobrepeso; I: uso de semaglutida; C: não uso de semaglutida O: semaglutida é eficaz na perda de peso de pacientes obesos ou com sobrepeso. Com base em todos os passos adotados, a pergunta norteadora definida foi: “A semaglutida é eficaz no tratamento de obesidade e sobrepeso?”.

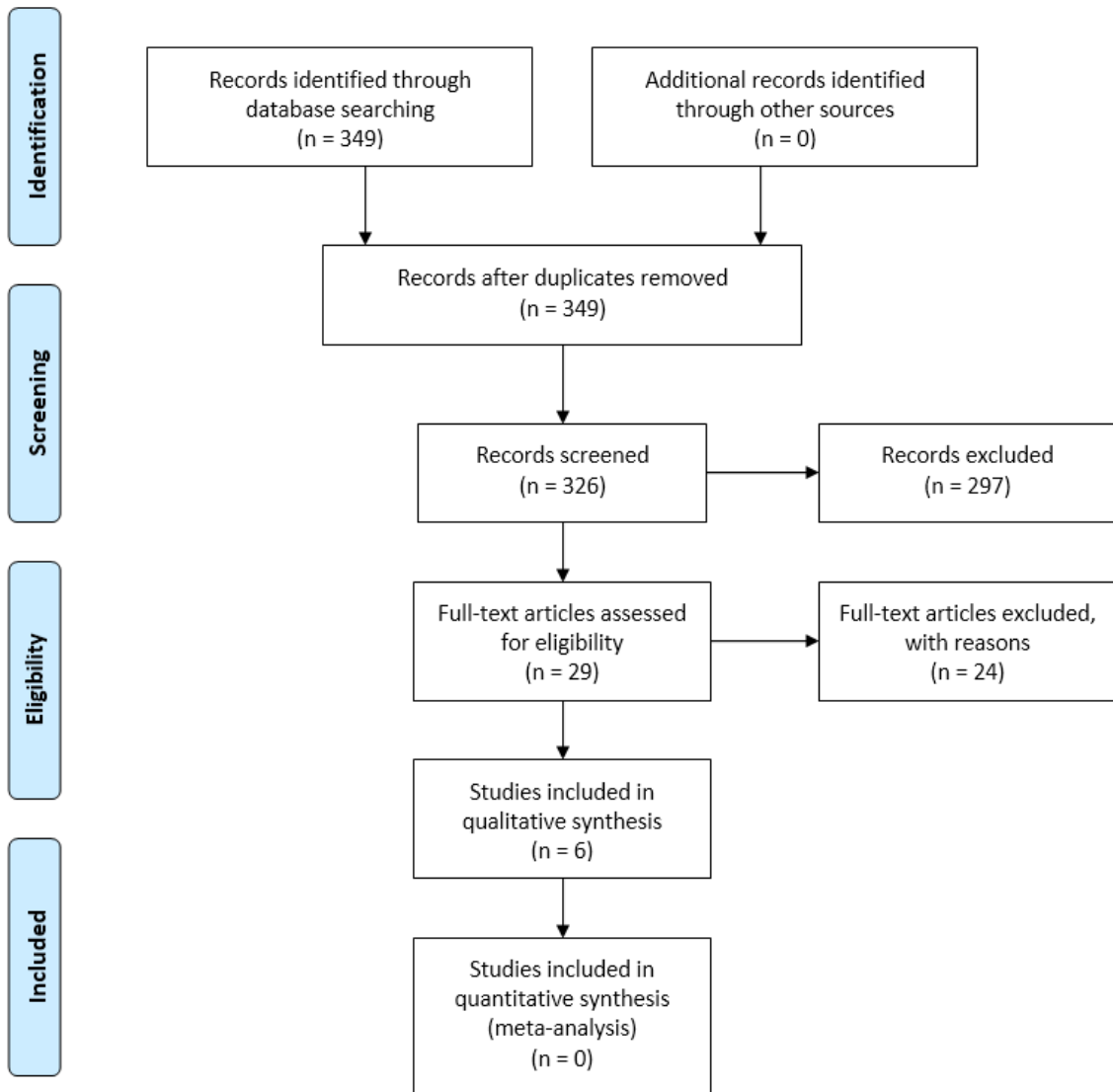
Com a finalidade de responder esta pergunta, a coleta de dados ocorreu no mês de fevereiro de 2023 por dois juízes independentes, sendo as discordâncias resolvidas por um novo avaliador, nas seguintes bases de dados: PubMed e Scielo. Para a busca dos artigos utilizaram-se os descritores padronizados pelo sistema de saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês “semaglutide”, “obesity” e “overweight”. O termo booleano de escolha foi o AND. A delimitação do recorte temporal da pesquisa teve por início o ano de 2018. Por se tratar de um estudo com limite temporal definido, optou-se por restringir a busca até o fim de 2022. Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se apenas estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: estudos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos de opinião, editoriais, documentos ministeriais, monografias, relatos técnicos, capítulos de livro, teses, dissertações e artigos duplicados.

A identificação dos artigos aconteceu inicialmente por ordem cronológica, iniciando a partir das publicações feitas em

2018 e finalizadas em dezembro de 2022. Havendo identificação por autores, base de dados, objetivo do estudo, características metodológicas, atores, ano, título do estudo, número de pacientes e conclusão.

A seleção dos estudos ocorreu através da leitura completa dos textos para selecioná-los conforme os critérios pré-definidos. Inicialmente foram encontrados 349 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram considerados 29 artigos para serem lidos na íntegra. Ao final obteve-se uma amostra de 6 estudos para a revisão integrativa (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

Para validar o uso da semaglutida como agente emagrecedor em pacientes não diabéticos, foram feitos diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) que abordaram diferentes aspectos do tratamento com esta medicação e estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1 - Estudos selecionados para compor a revisão.

Autor	Ano do estudo	Título do estudo	Tipo de estudo	Número de pacientes	Conclusão
Wilding <i>et al.</i>	2021	Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity	Ensaio clínico randomizado	1961	Em participantes com sobrepeso ou obesidade, 2,4 mg de semaglutida uma vez por semana mais intervenção no estilo de vida foi associado a redução sustentada e clinicamente relevante no peso corporal.
Wadden <i>et al.</i>	2021	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	Ensaio clínico randomizado	611	Entre adultos com sobrepeso ou obesidade, semaglutida subcutânea uma vez por semana em comparação com placebo, usada como adjuvante à terapia comportamental intensiva e dieta hipocalórica inicial, resultou em perda de peso significativamente maior durante 68 semanas. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a durabilidade desses achados.
Rubino <i>et al.</i>	2021	Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado	803	Entre adultos com sobrepeso ou obesidade que completaram um período inicial de 20 semanas com semaglutida subcutânea, 2,4 mg uma vez por semana, a manutenção do tratamento com semaglutida em comparação com a mudança para placebo resultou em perda de peso contínua nas 48 semanas seguintes.
Garvey <i>et al.</i>	2022	Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial	Ensaio clínico randomizado	304	Em adultos com sobrepeso (com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso) ou obesidade, o tratamento com semaglutida levou a uma perda de peso substancial e sustentada ao longo de 104 semanas versus placebo.
Rubino <i>et al.</i>	2022	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	Ensaio clínico randomizado	319	Entre adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, semaglutida subcutânea uma vez por semana em comparação com liraglutida subcutânea uma vez ao dia, somada ao aconselhamento para dieta e atividade física, resultou em perda de peso significativamente maior em 68 semanas.
Weghuber <i>et al.</i>	2022	Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity	Ensaio clínico randomizado	190	Entre adolescentes com obesidade, o tratamento uma vez por semana com uma dose de 2,4 mg de semaglutida mais intervenção no estilo de vida resultou em maior redução no IMC do que apenas intervenção no estilo de vida.

Fonte: Autores (2023).

O primeiro a ser realizado foi o STEP 1, por Wilding *et al.* (2021), que testaram uma dose semanal de semaglutida (2,4 mg) em adultos com sobrepeso ou obesidade. Após um acompanhamento de 68 semanas, foi obtido que os pacientes do grupo semaglutida tiveram uma redução de peso média de 15.3 kg, enquanto no grupo placebo a redução foi de 2.6 kg. Mais além, o grupo semaglutida melhorou em aspectos como funcionamento físico e fatores de risco cardiometabólicos. Náuseas e diarreia foram os eventos adversos mais comuns relatados pelos pacientes. 4.5% do grupo semaglutida descontinuaram o tratamento devido a eventos gastrointestinais.

Já no STEP 3, mudanças nutricionais e terapia comportamental intensiva foram adicionadas ao tratamento com semaglutida, comparando a um grupo placebo. Ao fim do acompanhamento de 68 semanas, os participantes do grupo semaglutida experimentaram uma perda média de 16% do peso corporal, enquanto no grupo placebo o valor foi de 5.7%. Reações gastrointestinais foram mais frequentes no grupo semaglutida (82,8%) que no grupo placebo (63,2%). (Wadden, 2021).

Os efeitos da interrupção do tratamento foram analisados pelo ECR STEP 4. Rubino *et al.* (2021) trocaram a medicação por placebo após 20 semanas em um grupo, enquanto o outro permaneceu em uso do medicamento até o final do acompanhamento de 68 semanas. Após esse período, o grupo que continuou o tratamento com semaglutida obteve uma

redução de 7.9% do peso corporal, em média. Já no grupo que alterou a intervenção para o uso de placebo, houve um ganho médio de 6.9% de peso corporal. Circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pontuação de funcionamento físico SF-36 melhoraram significativamente no grupo semaglutida ($p < 0,001$). Distúrbios gastrointestinais foram novamente referidos pelos pacientes do estudo, sendo predominantes no grupo que continuou o uso da medicação (49.1%).

Até então, os tratamentos eram avaliados por um período fixo de 68 semanas. Então, o STEP 5 se propôs a analisar os efeitos à longo prazo do uso da semaglutida, a partir de um período de 104 semanas. Assim, na consulta ao final do estudo, a média de alteração no peso corporal foi de 15.2% de perda no grupo semaglutida versus 12.6% no grupo placebo. Mais participantes no grupo semaglutida que no grupo placebo alcançaram perda de peso maior que 5% ($p < 0,0001$). (Garvey, 2022).

Enquanto os estudos focavam no uso de semaglutida comparada a placebo, o ECR STEP 8 testou a superioridade dessa medicação em relação a outro análogo de GLP-1, liraglutida, também utilizada como antidiabético e conhecida por sua função emagrecedora. Dessa forma, pacientes foram randomizados em dois grupos: o primeiro recebeu semaglutida 2,4 mg, duas vezes por semana, enquanto o segundo recebeu liraglutida 3 mg, diariamente. Ambas as medicações foram administradas por via subcutânea. As intervenções foram comparadas a grupos placebo e aliadas a mudanças alimentares e execução de exercícios físicos. Após o período estabelecido de 68 semanas, o resultado foi uma variação de peso corporal de -15.8% no grupo semaglutida e -6.4% no grupo liraglutida, tendo nos grupos placebo uma variação de -1.9%. A descontinuidade do tratamento foi maior nos pacientes submetidos ao uso de liraglutida. Reações adversas gastrointestinais foram reportadas por 84.1% no grupo semaglutida e 82.7% no grupo liraglutida. (Rubino, 2022).

A eficácia da semaglutida havia sido comprovada na população adulta, mas não em pacientes adolescentes. Portanto, Weghuber *et al.* (2022), no estudo STEP TEENS, expôs adolescentes a uma dose semanal de 2,4 mg por 68 semanas e avaliou a resposta ao medicamento ao final deste intervalo de tempo, comparando à administração de placebo. O grupo semaglutida, ao final do tratamento, obteve alteração média de -16.1% de massa corporal. No grupo placebo, a média foi de 0.6%. O grupo semaglutida também presenciou melhoras cardiometabólicas além da redução de peso. Eventos adversos graves foram relatados em 11% do grupo que sofreu a intervenção medicamentosa e em 9% do grupo placebo.

Os artigos expostos neste estudo serviram para consolidar a segurança e eficácia do uso de semaglutida subcutânea na dose de 2,4 mg em pacientes não diabéticos, com o intuito de promover o emagrecimento e diminuição do risco cardiometabólico. Essa medicação se mostrou superior a placebo e a outro agonista de GLP-1, a liraglutida. Os principais efeitos adversos são reações gastrointestinais, a exemplo de náuseas e diarreia, que tendem a diminuir com o tempo, como foi observado nos ensaios clínicos.

4. Conclusão

O uso da semaglutida se mostrou seguro na dose de 2,4 mg, recomendada pela FDA e consolidada pelos diversos ensaios clínicos realizados nos últimos anos. Ademais, a eficácia no emagrecimento de adultos e adolescentes obesos e com sobrepeso foi comprovada, estendendo os benefícios da medicação até mesmo aos indivíduos que não são diabéticos.

Referências

Blundell, J., Finlayson, G., Axelsen, M., Flint, A., Gibbons, C., Kvist, T., & Hjersted, J. B. (2017). Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(9), 1242–1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>

Chao, A. M., Tronieri, J. S., Amaro, A., & Wadden, T. A. (2021). Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in cardiovascular medicine*, S1050-1738(21)00158-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.12.008>

Deng, Y., Park, A., Zhu, L., Xie, W., & Pan, C. Q. (2022). Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 13, 20406223221108064.

- Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*, 27(4), 740-756.
- Garvey, W. T., Batterham, R. L., Bhatta, M., Buscemi, S., Christensen, L. N., Frias, J. P., Jódar, E., Kandler, K., Rigas, G., Wadden, T. A., & Wharton, S. (2022). Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature Medicine*, 28(10). <https://doi.org/10.1038/S41591-022-02026-4>
- Hermont, A. P., Zina, L. G., da Silva, K. D., da Silva, J. M., & Martins-Júnior, P. A. (2021). Revisões integrativas em Odontologia: conceitos, planejamento e execução. *Arquivos em Odontologia*, 57, 3-7.
- Knudsen, L. B., & Lau, J. (2019). The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Frontiers in endocrinology*, 10, 155. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>
- Mendes, K. D. S. et al. (2008). Revisão integrativa: Método de Pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 17(4), 758-64.
- Peters, U.; Dixon, A. E.; & Forno, E. (2018) Obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical immunology*, 141(4), 1169-1179, 2018.
- Phillips, A., & Clements, J. N. (2022). Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 47(2), 184–193. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13574>
- Purdy, J. C., & Shatzel, J. J. (2021). The hematologic consequences of obesity. *European Journal of Haematology*, 106(3), 306-319.
- Rubino, D. M., Greenway, F. L., Khalid, U., O'Neil, P. M., Rosenstock, J., Sørrig, R., Wadden, T. A., Wizert, A., & Garvey, W. T. (2022). 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*, 327(2), 138–150. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.23619>
- Rubino, D., Abrahamsson, N., Davies, M., Hesse, D., Greenway, F. L., Jensen, C., Lingvay, I., Mosenzon, O., Rosenstock, J., Rubio, M. A., Rudofsky, G., Tadayon, S., Wadden, T. A., & Dicker, D. (2021). 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*, 325(14), 1414–1425. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.3224>
- Silva, C. C. et al. (2020). Acesso e utilização de serviços odontológicos por gestantes: revisão integrativa de literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25, 827-835
- Simonson, M., Boirie, Y., & Guillet, C. (2020). Protein, amino acids and obesity treatment. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(3), 341-353.
- Sousa, L. M.M., Marques-Vieira, C. M. A., Severino, S. S., & Antunes, A. V. (2017). A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Rev. Inv. Enferm.*, 2(21), 17–26. https://repositorio-ciencatla.pt/bitstream/20.500.12253/1311/1/Metodologia%20de%20Revis%c3%a3o%20Integrativa_RIE21_17-26
- Souza, M. T. de; Silva, M. D. da; & Carvalho, R. de. (2010) Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106, 2010.
- Stadler, J. T., & Marsche, G. (2020). Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism and function. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 8985.
- Wadden, T. A., Bailey, T. S., Billings, L. K., Davies, M., Frias, J. P., Koroleva, A., Lingvay, I., O'Neil, P. M., Rubino, D. M., Skovgaard, D., Wallenstein, S. O. R., & Garvey, W. T. (2021). 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*, 325(14), 1403–1413. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.1831>
- Weghuber, D., Barrett, T., Barrientos-Pérez, M., Gies, I., Hesse, D., Jeppesen, O. K., Kelly, A. S., Mastrandrea, L. D., Sørrig, R., & Arslanian, S. (2022). Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 387(24). <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2208601>
- Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., & Kushner, R. F. (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 384(11), 989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2032183>