

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

INSTITUTO DA SAÚDE

CURSO DE FARMÁCIA

Amanda Gotardo

A SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Passo Fundo

2022

Amanda Gotardo

A SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Instituto da Saúde da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico, sob orientação da Profa. Dra. Andréa Michel Sobottka.

Passo Fundo

2022

A SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Por:

Amanda Gotardo

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 12 de dezembro de 2022

Banca Examinadora

Profa. Dra. Andréa Michel Sobottka
(orientadora)

Profa. Dra. Siomara Regina Hahn

Profa. Dra. Luciana Grazziotin Rossato Grandó

Passo Fundo

2022

RESUMO

Com o crescente aumento da obesidade mundial e as diversas complicações que a mesma trás, se faz necessário a busca por novos medicamentos antiobesidade, visto que apenas as mudanças no estilo de vida e na alimentação muitas vezes não são o suficiente. Um dos mais recentes medicamentos empregados para a perda e manutenção de peso é a semaglutida, conhecido comercialmente por Ozempic®, lançado pelo Laboratório Farmacêutico Nova Nordisk. A semaglutida é um agonista do Glucagon-Like Peptide 1, inicialmente utilizado para tratamento de diabetes mellitus do tipo 2, que diminui a ingestão calórica e conseqüentemente reduz o peso corporal. Neste trabalho realizamos uma revisão narrativa da literatura científica nas bases de dados PubMed e SciELO, sobre o uso da semaglutida para perda e manutenção de peso, buscando evidências sobre sua segurança e os efeitos adversos ocasionados pelo seu uso. Vários estudos já foram conduzidos sobre o uso para perda de peso, obtendo resultados superiores a outros análogos do Glucagon-Like Peptide 1, que também são utilizados com mesmo propósito. Quanto à segurança e a efeitos adversos, em especial efeitos adversos raros, os estudos mostraram que a semaglutida é um medicamento seguro. Porém, como é um medicamento relativamente novo, são necessários maiores estudos sobre sua segurança a longo prazo e para estabelecer, ou não, uma correlação entre seu uso e os efeitos adversos raros. Conclui-se que este medicamento é uma alternativa de tratamento para perda e manejo de peso, mas são necessários mais estudos a longo prazo.

Palavras-chaves: Diabetes tipo 2. Novo medicamento antiobesidade. Glucagon-Like Peptide 1.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	5
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	6
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	7
3.1	Obesidade.....	7
3.2	Agonistas do Receptor Glucagon-Like Peptide 1.....	8
3.3	Segurança e Efeitos Adversos.....	11
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	12
	REFERÊNCIAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde global de grande importância e que predispõem a várias doenças. Existem vários fatores envolvidos na obesidade, podendo ser ambientais, genéticos, culturais e comportamentais, que levam a um estilo de vida sedentário e com alto consumo de alimentos hipercalóricos (ZHU *et al.*, 2022). No Brasil, entre os anos de 2003 a 2019, houve um aumento de mais que o dobro de obesos entre pessoas com 20 anos ou mais, subindo de 12,2% para 26,8% (BRASIL, 2020).

Durante os séculos XIX e XX eram utilizados diversos medicamentos para tratar a obesidade, como extrato de tireoide e anfetaminas, que acabavam não trazendo bons resultados. Com o avanço rápido da ciência e a descoberta da leptina (1994), houve um aumento exponencial de pesquisas para descobrir novos tratamentos, visto que a terapia com leptina em pacientes que não possuem deficiência da mesma, que são a grande maioria, não se mostra eficaz. Dentre as novas descobertas, se encontram os agonistas do receptor Glucagon-Like Peptide 1 (RAs GLP-1) (BRAY *et al.*, 2018).

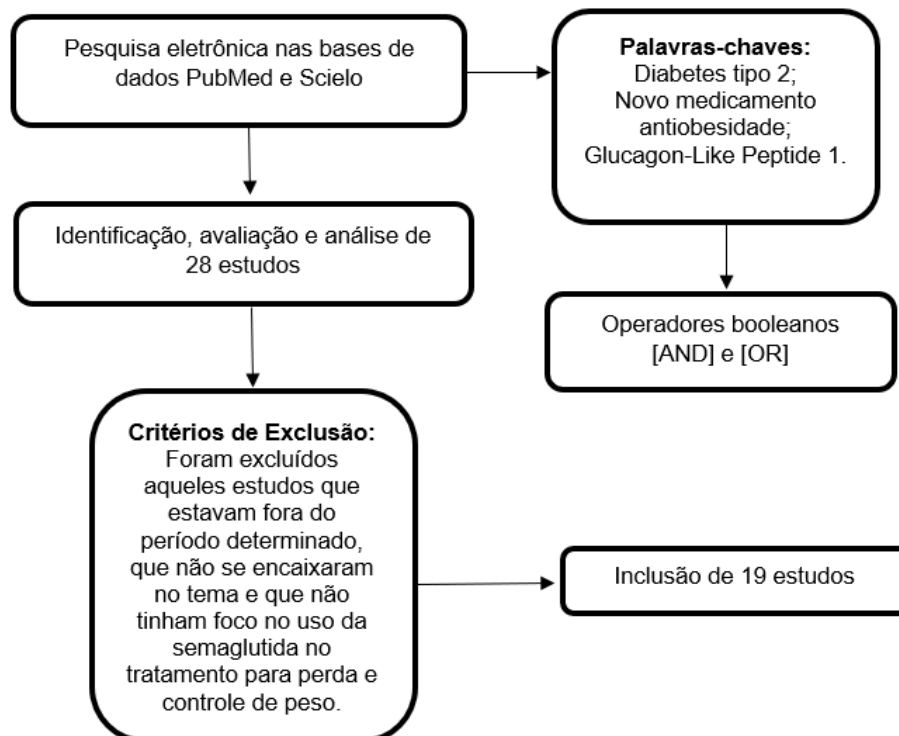
A semaglutida (Ozempic®) faz parte da classe dos RAs GLP-1, utilizados para tratar diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) e que compartilham dos mesmos mecanismos de ação: aumentando a secreção de insulina na hiperglicemia, suprimindo a secreção de glucagon na hiperglicemia e na euglicemia, diminuindo a velocidade de esvaziamento gástrico, além de reduzir a ingestão calórica e conseqüentemente o peso corporal. A semaglutida apresentou maior eficácia na redução do peso corporal quando comparada aos outros RAs GLP-1 e está sendo utilizada no tratamento da obesidade (NAUCK *et al.*, 2021).

Este trabalho tem como objetivo geral realizar uma revisão da literatura sobre o uso da semaglutida no tratamento para perda e manutenção de peso, bem como analisar as evidências sobre a sua segurança e identificar os efeitos adversos relatados durante o uso.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura científica sobre o uso da semaglutida no tratamento para perda e controle do peso corporal. Esta revisão foi fundamentada em artigos científicos relacionados com o tema, publicados nos últimos 5 anos, entre 2017 a 2022, na base de dados PubMed e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), no idioma inglês. Para consulta às bases de dados foram analisados os seguintes descritores: Diabetes tipo 2; Novo medicamento antiobesidade e Glucagon-Like Peptide 1, sendo utilizada diversas combinações dentre esses descritores para otimizar a busca, fazendo uso dos operadores booleanos [AND] e [OR]. Foram selecionados estudos que se enquadravam pelos títulos. Após a análise dos títulos, os resumos foram avaliados, descartando aqueles que não se relacionavam com o assunto. Os artigos em que o resumo atendeu os critérios de inclusão tiveram sua leitura na íntegra, sendo que foram selecionados aqueles que obedeceram a todos os critérios de inclusão e exclusão (Figura 1).

Figura 1 - esquema utilizado para a seleção dos artigos.



Fonte: a autora (2022).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Obesidade

Desde o ano de 1975 a obesidade mundial quase triplicou e é definida como o acúmulo de gordura capaz de trazer prejuízos à saúde e que pode ser medida pelo Índice de Massa Corporal (IMC). O excesso de peso ou sobrepeso é definido por um IMC maior ou igual a 25 kg/m² e a obesidade com IMC maior ou igual a 30 kg/m² (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021). Ainda a obesidade é classificada em graus, onde grau I é quando apresenta IMC entre 30-34,9 kg/m², grau II com IMC entre 35-39,9 kg/m² e obesidade grave quando o IMC é maior ou igual a 40 kg/m² (ABESO, 2016).

A obesidade está associada a diversas doenças, principalmente a doenças crônicas não transmissíveis, sendo que a obesidade abdominal tem maiores efeitos nocivos à saúde quando comparada a obesidade geral (CODOGNO *et al.*, 2015). Na pandemia de COVID-19, a obesidade foi um fator de risco para maior gravidade e pior prognóstico em pacientes infectados, mostrando a necessidade de esforços para sua prevenção (SANCHIS-GOMAR *et al.*, 2020).

Para a redução do peso corporal é importante a mudança no estilo de vida, assim como acompanhamento dietético, mas nem sempre os resultados obtidos são satisfatórios ou mantidos a longo prazo (RUBIO-ALMANZA; CÁMARA-GÓMEZ; MERINO-TORRES, 2019). Outra opção para auxílio na redução de peso é a terapia cognitivo-comportamental, que resulta em maior adesão aos tratamentos. Quanto maior o tempo de adesão, maiores as chances de perda de peso, bem como maior sucesso na manutenção do peso perdido (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Devido ao aumento crescente de sobrepeso e obesidade, os impactos econômicos são sentidos em todos os países, independentemente do nível de renda. No ano de 2019 o impacto estimado no PIB (produto interno bruto) global é de 2,19% e estima-se que até 2060 aumente para 3,29% do PIB global (OKUNOGBE *et al.*, 2022). No Brasil, as doenças relacionadas ao sobrepeso e a obesidade também resultam em um alto impacto econômico sobre o sistema público de saúde, que aponta a necessidade de intervenções para prevenção e também de tratamentos (BAHIA *et al.*, 2012).

Visto que as intervenções no estilo de vida, em muitas pessoas, levam a uma perda de peso moderada e que aos poucos é recuperado, é necessário fornecer também outras opções, como os medicamentos antiobesidade. A semaglutida é um RAs GLP-1 de longa duração que promove a perda de peso diminuindo a ingestão de energia e a fome, aumentando a saciedade e o controle glicêmico (KUSHNER *et al.*, 2020). É importante ressaltar que a prescrição deve ser condizente com a definição de uso racional de medicamentos proposta pela OMS, visto que muitos pacientes utilizam medicamentos para obesidade sem cumprir os critérios médicos necessários (MOTA *et al.*, 2014).

3.2 Agonistas do Receptor Glucagon-Like Peptide 1

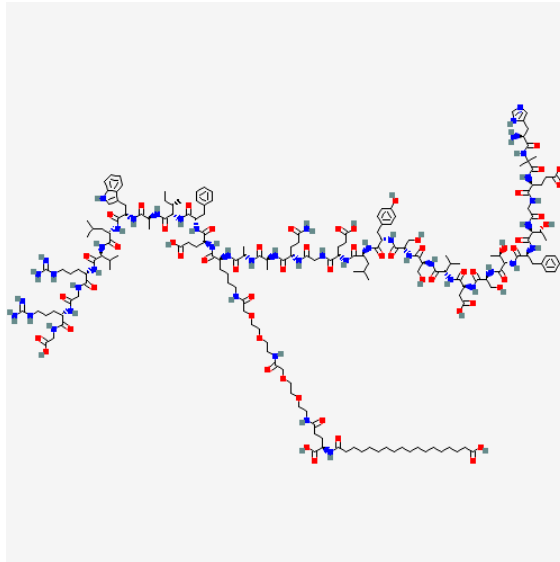
O GLP-1 é um hormônio incretina, secretado na corrente sanguínea pelas células L do intestino em resposta a ingestão de nutrientes. É um potente hipoglicemiante e tem diversas ações endócrinas, estimulando a secreção de insulina, a diferenciação e proliferação de células β do pâncreas, além de inibir a apoptose das mesmas e reduzir o peso corporal, devido ao menor consumo calórico. Contudo, por ter uma meia-vida biológica curta, as primeiras tentativas de uso do GLP-1 para tratamento de DM2 tiveram sucesso limitado, levando a pesquisas para desenvolvimento de agonistas estáveis do GLP-1 (SUN *et al.*, 2019).

O peptídeo exedin-4, presente na saliva do lagarto *Heloderma suspectum*, foi identificado como um homólogo do GLP-1 capaz de se ligar e ativar os receptores. Sem grandes modificações, o peptídeo exedin-4 foi o primeiro RAs GLP-1 aprovado, sob o nome de exenatida, para tratamento da DM2. Com sua aprovação diversas empresas farmacêuticas iniciaram estudos em busca de RAs GLP-1 com maior duração de ação e melhor eficácia (NAUCK *et al.*, 2021).

A semaglutida possui 94% de homologia estrutural com o GLP-1 humano nativo, possuindo três modificações importantes: acilação da lisina da espinha dorsal do peptídeo com um espaçador e uma cadeia de di-ácidos graxos C-18 na posição 26, o que fornece uma ligação forte e específica à albumina; na posição 8 foi feita uma substituição de aminoácidos, tornando a semaglutida menos suscetível à degradação pela dipeptidil peptidase-4; e outra substituição de aminoácidos na posição 34 impede a ligação do di-ácido gordo C-18 no local errado (Figura 2). Essas modificações

conferem uma meia-vida longa para a semaglutida, podendo ser administrada, por via subcutânea, uma vez por semana. Devido a este menor número de aplicações, favorece a adesão dos pacientes (BLUNDELL *et al.*, 2017).

Figura 2 – Representação em 2D da estrutura química da semaglutida



Fonte: National Center For Biotechnology Information (2022).

O estudo de coorte retrospectivo realizado com 50 pacientes, para avaliar a eficácia e segurança da semaglutida no controle glicêmico, no peso corporal, perfil lipídico e outros biomarcadores em pacientes obesos com DM2 iniciados ou trocados de outros RAs GLP-1 para semaglutida, resultou em perda significativa de peso, além da redução de hemoglobina glicada. Porém, os autores ressaltam que se faz necessário avaliações adicionais, visto algumas limitações do estudo, como a ausência de grupo controle e uso de grupo heterogêneo de fármacos concomitante para redução dos níveis de glicose (OKAMOTO *et al.*, 2021).

Em um estudo com semaglutida que buscava por doses adequadas para tratamento de DM2, verificou-se que os pacientes que utilizaram liraglutida durante 12 semanas tiveram a redução de peso dose dependente $\geq 5\%$, enquanto os pacientes que utilizaram semaglutida tiveram uma redução de peso dose dependente $\geq 10\%$. A partir desses resultados, notou-se que a semaglutida possui resultados superiores na perda de peso quando comparada a liraglutida, que foi o primeiro RAs GLP-1 aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da obesidade.

Em junho de 2021, a semaglutida subcutânea foi aprovada para o manejo de peso a longo prazo, tanto em pacientes com ou sem DM2 (PHILLIPS; CLEMENTS, 2022).

Em um ensaio clínico randomizado, incluindo pacientes com sobrepeso e obesidade sem DM2, onde foi realizado tratamento com semaglutida subcutânea vs placebo, juntamente com terapia comportamental intensiva, foi observado a redução de peso corporal de 16,0% vs 5,7%. Isso mostrou que o uso da semaglutida associada com a terapia comportamental intensiva, leva os pacientes a alcançarem uma redução média de peso maior do que a produzida apenas pela intervenção comportamental (WADDEN *et al.*, 2021).

Em outro ensaio clínico randomizado, em adultos, com obesidade ou sobrepeso, em que foi utilizado semaglutida subcutânea 2,4mg semanal vs placebo para manutenção da perda de peso, verificou-se que no grupo que passou a utilizar placebo para manutenção por 48 semanas, após 20 semanas com uso de semaglutida, o peso foi recuperado gradualmente. Já o segundo grupo, que manteve semaglutida semanalmente, teve a perda de peso sustentada e continuada, atingindo um platô na semana 60 a 68. Além disso houve melhora nos perfis lipídicos, no metabolismo da glicose e na circunferência da cintura (RUBINO *et al.*, 2021).

Na extensão do ensaio *Semaglutide Treatment Effect in People with obesity* (STEP) 1, verificou-se que após um ano da retirada da semaglutida subcutânea 2,4mg semanalmente e as intervenções no estilo de vida, os participantes recuperaram dois terços do peso perdido, indicando que o tratamento contínuo é necessário, além de confirmar a cronicidade da obesidade (WILDING *et al.*, 2022).

Foi realizado nos Estados Unidos da América um estudo randomizado, com duração de 68 semanas, em adultos com $IMC \geq 30$ ou $IMC \geq 27$ com uma ou mais comorbidades relacionadas ao peso, sem diabetes. A perda de peso com semaglutida foi significativamente maior do que com liraglutida, entretanto os autores identificaram variabilidade na resposta ao tratamento, indicando que a tolerância e sensibilidade a um tratamento específico são importantes para o manejo da obesidade. Portanto, a disponibilidade de novos tratamentos antiobesidade, com diferentes mecanismos de ação, perfis de efeitos adversos e regimes de dosagem, beneficia os pacientes (RUBINO *et al.*, 2021).

A semaglutida se mostrou superior em comparação a outros RAs GLP-1 na redução de peso corporal, também apresentou efeito cardioprotetor e pode ser

utilizada a longo prazo para controle de peso. Entretanto a semaglutida tem alto custo, tornando inacessível ou de difícil acesso para muitos pacientes, sendo necessário uma análise custo-efetividade para decidir se a semaglutida deve ser preferida em comparação a outros medicamentos antiobesidade (SINGH; KRAUTHAMER; BJALME-EVANS, 2022).

3.3 Segurança e Efeitos Adversos

Muito dos efeitos adversos (EAs) são compartilhados entre os RAs GLP-1, mas ocorrem diferenças. No caso da semaglutida observa-se um perfil de EAs diferentes de acordo com a forma farmacêutica, atualmente disponíveis no mercado na forma de solução injetável em caneta pré-cheia e em comprimido sob nome de Rybelsus®. No caso dos comprimidos não ocorre reação no local de injeção e mesmo com dose oral máxima, os níveis plasmáticos são mais baixos comparados com a dose máxima por via subcutânea (SMITS; VAN RAALTE, 2021).

Os EAs de fármacos da classe dos RAs GLP-1 são dose dependente, sendo mais comuns as náuseas, podendo ter intensidade leve à moderada. Analisando as fases 1 a 3 do programa STEP foi identificado que os EAs mais comuns durante o uso de semaglutida 2,4 mg e placebo foram náusea, diarreia, vômitos e prisão de ventre. Esses EAs levaram a interrupção temporária do tratamento de 12,5% dos pacientes que usaram semaglutida e nos pacientes que utilizaram placebo a interrupção temporária foi de 1,7%. Os EAs em pacientes placebos pode ser explicado pelo risco de distúrbios gastrointestinais devido à obesidade (WHARTON *et al.*, 2022).

Durante um ensaio clínico randomizado utilizando semaglutida continuada vs placebo, os distúrbios do trato gastrointestinal foram relatados com mais frequência e em maiores proporções com semaglutida (41,9%) do que com placebo (26,1%). Sendo a maioria desses EAs de gravidade leve a moderada, sem necessidade de interrupção do tratamento (RUBINO *et al.*, 2021).

A rápida perda de peso tem sido associada a distúrbios da vesícula biliar como colelitíase e colicistite, existem relatos de pancreatite aguda, mas a incidência desse EA em ensaios clínicos foi muito baixo. Embora raros, é necessário monitorar os pacientes e em caso de suspeita de distúrbios relacionados a vesícula biliar ou pancreáticos o tratamento deve ser descontinuado (ARD *et al.*, 2021).

A variação de EAs dos diferentes agentes do grupo dos RAs GLP-1 pode ser explicada pelas diferenças no perfil farmacocinético e as diferenças estruturais. A semaglutida está mais associada a náuseas e vômitos, parece não aumentar o risco de pancreatite, entretanto está associada a mais eventos de colelitíase. Os dados atuais argumentam contra o risco de câncer de pâncreas e tireoide, porém a incidência desses distúrbios é muito baixo para descartar completamente a associação com o uso da semaglutida. Para os EAs mais raros se faz necessário um estudo de coorte observacional de um grupo muito grande de pacientes por um tempo maior. Como a semaglutida é relativamente nova, esses dados não estão disponíveis (SMITS; VAN RAALTE, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido toda problemática acarretada pelos sobrepeso e obesidade, e devido os altos índices mundiais, novas opções de terapias para tratamento são de extrema importância. A semaglutida, um agonista do Glucagon-Like Peptide 1, com nome comercial Ozempic®, utilizado inicialmente para tratamento de diabetes mellitus do tipo 2, foi recentemente aprovado (junho de 2021) pelo FDA para manejo de peso a longo prazo, em pacientes com ou sem DM2. Está disponível na forma de solução injetável em caneta pré-cheia e em comprimidos sob o nome comercial de Rybelsus®.

A semaglutida demonstrou bons resultados para perda de peso, quando comparada a outros RAs GLP-1 e placebo, além de melhora nos perfis bioquímicos, metabolismo da glicose, redução de circunferência abdominal e efeito cardioprotetor. De acordo com os dados apresentados, este fármaco é uma alternativa para tratamento da perda e manutenção do peso, além disso parece ser um medicamento seguro nos estudos realizados até o momento. Contudo, devido a semaglutida ser um medicamento relativamente novo, se faz necessário a realização de estudos mais amplos, por períodos mais longos, em especial com relação aos efeitos adversos raros onde a relação ainda não está bem estabelecida.

REFERÊNCIAS

- ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Em: **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. 4. ed. São Paulo: Companygraf, 2016.
- ARD, J. *et al.* Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. **Advances in Therapy**, v. 38, n. 6, p. 2821–2839, 2021.
- BAHIA, L. *et al.* The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 12, n. 1, p. 440, 18 jun. 2012.
- BLUNDELL, J. *et al.* Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 19, n. 9, p. 1242–1251, set. 2017.
- BRASIL. **Pesquisa do IBGE mostra aumento da obesidade entre adultos**. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>>. Acesso em: 29 maio. 2022.
- BRAY, G. A. *et al.* The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 2, p. 79–132, 1 abr. 2018.
- CODOGNO, J. S. *et al.* The burden of abdominal obesity with physical inactivity on health expenditure in Brazil. **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 21, p. 68–74, mar. 2015.
- KUSHNER, R. F. *et al.* Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 28, n. 6, p. 1050–1061, jun. 2020.
- MOTA, D. M. *et al.* Há irracionalidades no consumo de inibidores de apetite no Brasil? Uma análise farmacoeconômica de dados em painel. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 1389–1400, maio 2014.
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem Compound Summary for CID 56843331, Semaglutide**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56843331>>. Acesso em: 19 nov. 2022.
- NAUCK, M. A. *et al.* GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. **Molecular Metabolism**, v. 46, p. 101102, abr. 2021.
- OKAMOTO, A. *et al.* Efficacy and safety of semaglutide in glycemic control, body weight management, lipid profiles and other biomarkers among obese type 2 diabetes patients initiated or switched to semaglutide from other GLP-1 receptor agonists. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 20, n. 2, p. 2121–2128, 1 dez. 2021.

OKUNOGBE, A. *et al.* Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. **BMJ Global Health**, v. 7, n. 9, p. e009773, 12 set. 2022.

OLIVEIRA, R. DE M. *et al.* A terapia comportamental e cognitiva como estratégia na redução e manutenção do peso corporal: uma revisão sistemática. **Acta Portuguesa de Nutrição**, n. 27, p. 50–57, dez. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 29 maio. 2022.

PHILLIPS, A.; CLEMENTS, J. N. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 47, n. 2, p. 184–193, fev. 2022.

RUBINO, D. *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**, v. 325, n. 14, p. 1414–1425, 13 abr. 2021.

RUBIO-ALMANZA, M.; CÁMARA-GÓMEZ, R.; MERINO-TORRES, J. F. Obesity and type 2 diabetes: Also linked in therapeutic options. **Endocrinologia, Diabetes Y Nutricion**, v. 66, n. 3, p. 140–149, mar. 2019.

SANCHIS-GOMAR, F. *et al.* Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 7, p. 1445–1453, jul. 2020.

SINGH, G.; KRAUTHAMER, M.; BJALME-EVANS, M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. **Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research**, v. 70, n. 1, p. 5–13, jan. 2022.

SMITS, M. M.; VAN RAALTE, D. H. Safety of Semaglutide. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 645563, 7 jul. 2021.

SUN, L. *et al.* Novel mono-lipidated dimeric glucagon-like peptide-1 receptor agonist with improved long-acting and hypoglycemic activity. **RSC advances**, v. 9, n. 17, p. 9654–9662, 22 mar. 2019.

WADDEN, T. 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**, v. 325, n. 14, p. 1403–1413, 13 abr. 2021.

WHARTON, S. *et al.* Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 94–105, jan. 2022.

WILDING, J. P. H. *et al.* Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, 19 abr. 2022.

ZHU, B. *et al.* The Role of Psychological Well-Being in Weight Loss: New Insights from a Comprehensive Lifestyle Intervention. **International journal of clinical and health psychology: IJCHP**, v. 22, n. 1, p. 100279, abr. 2022.