

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

DAYANE DA SILVA
VALDÉCIA RAMOS DE DEUS

***Semaglutida e sua revolução no tratamento da diabetes tipo II: eficácia
além do controle glicêmico***

RECIFE/2025

**DAYANE DA SILVA
VALDÉCIA RAMOS DE DEUS**

***Semaglutida e sua revolução no tratamento da diabetes tipo II: eficácia
além do controle glicêmico***

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC do Curso
de Bacharelado em farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA,
como parte dos requisitos para
conclusão do curso.

Orientador(a):Prof.

RECIFE
2025

DAYANE DA SILVA
VALDÉCIA RAMOS DE DEUS

***Semaglutida e sua revolução no tratamento da diabetes tipo II: eficácia
além do controle glicêmico***

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador – Titulação

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

Dayane da Silva:

À João Miguel e Arlinda Barbosa

Valdécia Ramos:

À Inácia Maria Ramos de Deus

AGRADECIMENTOS

Dayane da Silva:

Agradeço primeiramente a Deus e aos meus entes queridos que sempre esteve comigo, mim dando forças e sendo o motivo de está aqui.

Valdécia Ramos:

Agradeço a Deus, a minha família e a todos que de alguma forma mim ajudaram a concluir essa trajetória.

Porque para Deus nada é impossível!!

RESUMO

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa uma condição crônica de elevada prevalência mundial, caracterizada por resistência à insulina e comprometimento progressivo da função das células beta pancreáticas, fatores que dificultam o controle glicêmico e favorecem o surgimento de complicações micro e macrovasculares. Considerando a complexidade do manejo clínico e a necessidade crescente de terapias mais eficazes, este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da semaglutida, um agonista do receptor de GLP-1, no controle glicêmico de indivíduos com DM2, além de investigar seus benefícios adicionais à saúde metabólica e à qualidade de vida. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, fundamentada nas etapas metodológicas propostas para essa abordagem, com busca realizada entre março e junho de 2025, nas bases de dados PubMed, LILACS, Medline e SciELO, combinando com o operador booleano AND. Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, nos idiomas português e inglês, excluindo-se duplicatas, resumos, capítulos de livros e textos com acesso restrito ou desalinhados com a questão norteadora. A estratégia PICO guiou a formulação da pergunta de pesquisa: “Qual a eficácia da semaglutida no controle glicêmico da DM2 em comparação com terapias convencionais?”. Após triagem e aplicação dos critérios de elegibilidade, cinco artigos compuseram a amostra final. Os resultados evidenciaram que a semaglutida promove redução significativa da hemoglobina glicada (HbA1c), melhora do perfil metabólico, redução do peso corporal e possíveis benefícios cardiovasculares, apresentando superioridade em relação a outras terapias orais, como os inibidores da DPP-4. A maioria dos estudos analisados é recente, publicada em 2024, o que confirma o crescente interesse científico sobre o tema. Apesar da escassez de estudos voltados exclusivamente ao uso da semaglutida na DM2, em comparação com sua aplicação no tratamento da obesidade, os achados sustentam seu potencial terapêutico no manejo da doença. Conclui-se que a semaglutida representa uma alternativa promissora no tratamento da DM2, com impacto positivo no controle glicêmico e na qualidade de vida dos pacientes, sendo relevante considerar sua inclusão em estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Palavras-Chaves: Semaglutida, Diabetes, Terapia medicamentosa

Semaglutide and its revolution in the treatment of type II diabetes: efficacy beyond glycemic control

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic condition with high global prevalence, characterized by insulin resistance and progressive impairment of pancreatic beta cell function, factors that hinder glycemic control and favor the emergence of micro and macrovascular complications. Considering the complexity of clinical management and the growing need for more effective therapies, this study aimed to evaluate the efficacy of semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, in glycemic control of individuals with T2DM, in addition to investigating its additional benefits to metabolic health and quality of life. This is an integrative literature review, based on the methodological steps proposed for this approach, with a search carried out between March and June 2025, in the PubMed, LILACS, Medline and SciELO databases, combined with the Boolean operator AND. Articles published in the last ten years, in Portuguese and English, were included, excluding duplicates, abstracts, book chapters and texts with restricted access or misaligned with the guiding question. The PICO strategy guided the formulation of the research question: “How effective is semaglutide in the glycemic control of DM2 compared to conventional therapies?”. After screening and application of the eligibility criteria, five articles comprised the final sample. The results showed that semaglutide promotes a significant reduction in glycated hemoglobin (HbA1c), improvement in the metabolic profile, reduction in body weight and possible cardiovascular benefits, showing superiority in relation to other oral therapies, such as DPP-4 inhibitors. Most of the studies analyzed are recent, published in 2024, which confirms the growing scientific interest in the subject. Despite the scarcity of studies focused exclusively on the use of semaglutide in T2DM, compared to its application in the treatment of obesity, the findings support its therapeutic potential in the management of the disease. It is concluded that semaglutide represents a promising alternative in the treatment of T2DM, with a positive impact on glycemic control and quality of life of patients, and it is relevant to consider its inclusion in more effective and personalized therapeutic strategies.

Keywords: Semaglutide, Diabetes, Drug therapy

SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
2 Materiais e métodos.....	10
3 Resultados e discussão.....	11
4 Conclusões.....	17
Referências.....	17

1. Introdução

A diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada pela hiperglicemia crônica resultante de deficiências na produção ou na ação da insulina. A fisiopatologia da doença envolve uma disfunção no metabolismo da glicose, que pode ocorrer por uma produção insuficiente de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas ou por resistência periférica à insulina, frequentemente associada à obesidade e inflamação crônica. A hiperglicemia persistente desencadeia uma série de alterações bioquímicas que levam ao estresse oxidativo, glicação avançada de proteínas e inflamação sistêmica, promovendo disfunção endotelial e danos aos pequenos e grandes vasos sanguíneos. Essas complicações macrovasculares e microvasculares contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, neuropatias periféricas e autonômicas, nefropatias progressivas e retinopatias diabéticas, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes e aumentando a morbimortalidade associada à doença.¹

O diabetes pode ser classificado em cinco categorias principais: tipo 1, tipo 2, gestacional, autoimune latente do adulto (LADA) e monogênico, conhecido como MODY (Diabetes do Início na Maturidade do Jovem). O tipo 1 é uma condição autoimune na qual o sistema imunológico destrói as células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina, tornando essencial o uso desse hormônio para o controle da glicose. O tipo 2, mais prevalente na população, ocorre devido à combinação entre resistência à insulina e comprometimento funcional das células beta. O diabetes gestacional se manifesta durante a gestação e pode predispor a mulher ao desenvolvimento do tipo 2 posteriormente. Já o LADA representa uma forma autoimune de início mais lento, que compartilha características tanto do tipo 1 quanto do tipo 2. Por fim, o MODY resulta de alterações genéticas que interferem na produção de insulina e geralmente segue um padrão familiar de herança.²

A diabetes tipo 2 é a forma mais prevalente da doença, representando cerca de 90% dos casos do Brasil. Ela ocorre devido à resistência à insulina, que é um fenômeno no qual os tecidos do corpo perdem a capacidade de responder adequadamente ao hormônio, e à disfunção progressiva das células beta pancreáticas, responsáveis por sua produção. O tratamento envolve três pilares principais, prática regular de atividade física, mudanças nos hábitos alimentares e o uso de medicamentos³. O tratamento também inclui recomendações dietéticas, como a redução do consumo de açúcares e carboidratos refinados, e a adoção de um plano alimentar rico em fibras e gorduras saudáveis. A prática de pelo menos 150 minutos de atividade física semanal também é recomendada. Entre os medicamentos utilizados, são destacados os sensibilizadores da insulina, como metformina e tiazolidinedionas, os anti-hiperglicemiantes, como a acarbose. Os secretagogos de insulina, como sulfoniluréias e glinidas, e os inibidores da alfa-glicosidase. Além disso, agonistas do GLP-1 e agonistas duplos da incretina, como a tirzepatida, também mostram eficácia na melhoria do controle glicêmico⁴.

Dentre os tratamentos mais recentes voltados ao diabetes tipo 2, a semaglutida tem se destacado por seus múltiplos benefícios terapêuticos. Esse fármaco, integrante da classe dos agonistas do receptor do GLP-1 (glucagon-like peptide-1), pode ser administrado tanto por via oral quanto por injeção subcutânea. Sua ação baseia-se na estimulação da liberação de insulina de maneira dependente dos níveis de glicose, na inibição da secreção de glucagon e no atraso do esvaziamento gástrico, contribuindo para um melhor controle da glicemia e favorecendo a perda de peso. Embora seu uso seja mais comum no manejo do diabetes tipo 2, pesquisas indicam possíveis vantagens também em indivíduos com diabetes tipo 1, especialmente no aprimoramento do controle glicêmico e na estabilidade dos níveis de glicose. Além disso, o uso da semaglutida tem se mostrado eficaz na redução da hemoglobina glicada (HbA1c), o que pode ajudar a prevenir complicações cardiovasculares e renais associadas à doença⁵.

A busca por tratamentos mais eficazes para a diabetes tipo 2 tem se intensificado devido à necessidade de melhor controle glicêmico e prevenção de complicações associadas à doença. O manejo inadequado da glicemia pode levar a danos progressivos em diversos órgãos, aumentando o risco de doenças cardiovasculares, insuficiência renal, neuropatias e retinopatias, além de reduzir a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, a introdução de novas terapias representa um avanço importante, especialmente no aprimoramento dos desfechos clínicos e na qualidade de vida, proporcionando um controle mais eficiente da glicemia e minimizando as complicações de longo prazo. Com isso, a diabetes tipo 2 representa um dos maiores desafios da saúde pública global, devido à sua alta prevalência e à complexidade de seu manejo clínico. A doença está diretamente associada a um risco elevado de complicações micro e macrovasculares, como neuropatias, nefropatias, retinopatias e eventos cardiovasculares, que comprometem significativamente a qualidade de vida e aumentam a taxa de mortalidade dos pacientes. Apesar das abordagens terapêuticas convencionais, muitos indivíduos não alcançam um controle glicêmico adequado a

longo prazo, seja pela progressão natural da doença, pela resistência à insulina ou pela baixa adesão ao tratamento medicamentoso e às mudanças no estilo de vida.

Dessa forma, é essencial investigar alternativas terapêuticas que ofereçam maior eficácia e segurança, contribuindo para estratégias mais assertivas no manejo da doença. Diante disso, este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia da semaglutida no controle glicêmico do diabetes tipo 2, analisando seu mecanismos de ação, benefícios clínicos e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

2. Material e Métodos

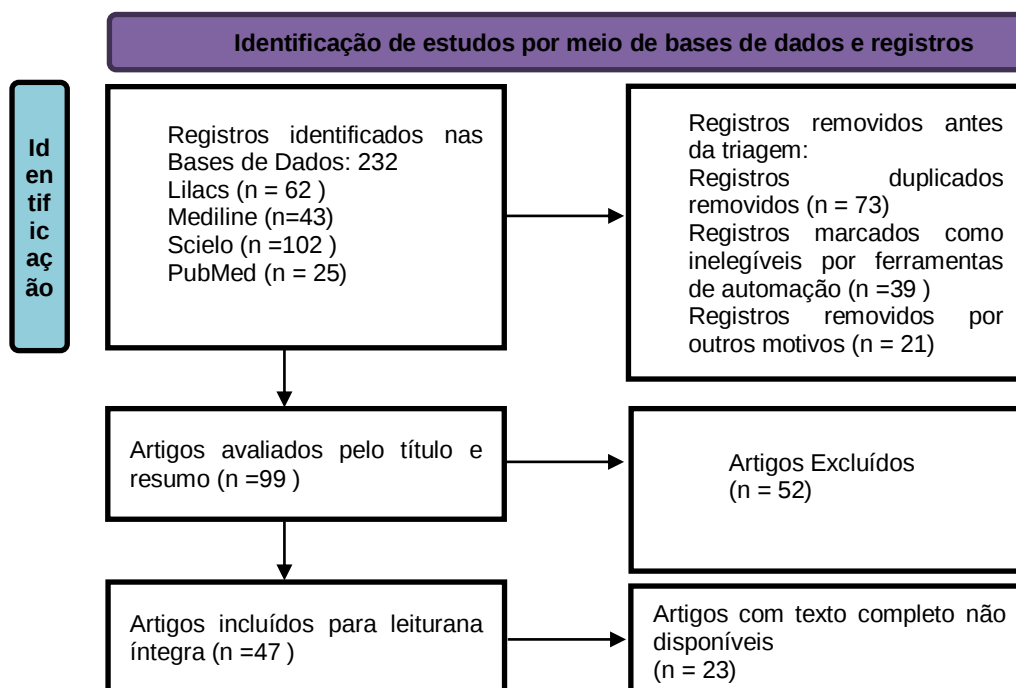
Trata-se de uma revisão integrativa, que é uma abordagem metodológica abrangente que possibilita a inclusão de diferentes tipos de estudos, tanto experimentais quanto não experimentais, para oferecer uma visão completa sobre o tema investigado. Esse tipo de revisão permite a integração de dados teóricos e empíricos, servindo para diversas finalidades, como a definição de conceitos, a análise crítica de teorias e evidências e a identificação de desafios metodológicos dentro de um determinado campo de estudo. Ao reunir uma ampla gama de informações, a revisão integrativa contribui para uma compreensão aprofundada de questões complexas, auxiliando no desenvolvimento do conhecimento em áreas como a saúde e a enfermagem⁶.

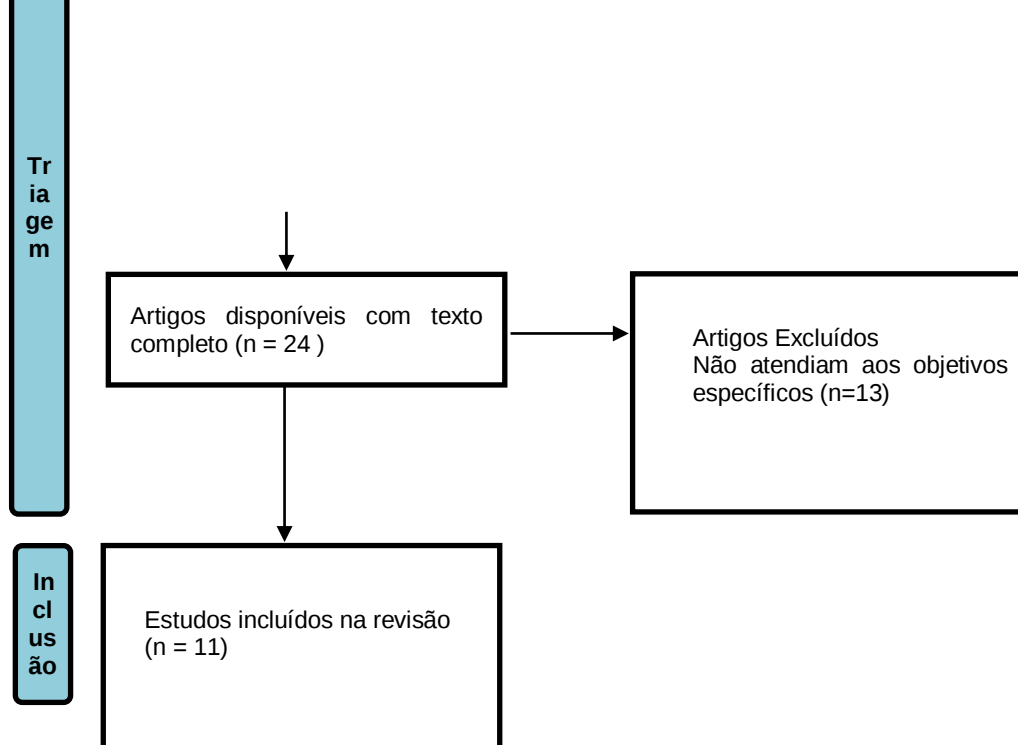
Para isto, seguiram-se as seis etapas metodológicas para a realização da revisão integrativa, a saber: definição do tema, da questão de estudo, e dos descritores; estabelecido os critérios de inclusão e exclusão; definição da questão norteadora com levantamento das informações extraídas das referências selecionadas, bem como, a avaliação dos mesmos; incorporação dos resultados para apresentação da síntese do estudo. A questão de pesquisa é: qual é a eficácia da semaglutida no controle glicêmico e no manejo da diabetes tipo 2 em comparação com outras terapias convencionais?

A busca foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que incluiu, as bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line* (Medline) e LILACS, além das bases como *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e Pubmed como estratégia de busca foram utilizados os descritores em saúde (DeCS): Semaglutida, Diabetes e Terapia medicamentosa, e entre eles o operador booleano AND.

A coleta de dados foi realizada entre os meses de Março a Junho de 2025. Em seguida, foram estabelecidos os critérios de inclusão e de exclusão. Incluíram-se artigos publicados nos últimos 10 anos nos idiomas português e inglês das referidas bases. Excluíram-se os artigos encontrados em duplicidade, capítulo de livro, resumo, textos de acesso indisponível ou inconsistentes com o objeto e questão do estudo.

Após seleção dos periódicos e melhor definição dos artigos foi utilizado o fluxograma PRISMA, conforme demonstra a figura 1:





As buscas realizadas nas bases de dados, associando-se os descritores pertinentes, resultaram na identificação de 5 artigos para compor os resultados.

Este artigo também fez uso da estratégia PICO para formular perguntas de pesquisa e realizar pesquisas bibliográficas. PICO é um acrônimo para paciente/população; intervenção (diagnóstica ou terapêutica), alternativa intervenção (comparação) e os resultados de interesse (desfechos, ou outcomes). Nesta perspectiva foi utilizado a tabela 2 trazendo a abordagem da estratégia PICO relacionadas as perguntas norteadoras desta pesquisa.

Tabela 1. Descrição da estratégia PICO

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou problema	Pessoas adultas com diabetes mellitus tipo 2, com ou sem obesidade, independentemente do controle glicêmico prévio. Podem estar em uso de outras terapias antidiabéticas concomitantes, desde que incluídas nas análises comparativas. Também são considerados pacientes com risco cardiovascular aumentado.
I	Intervenção	Uso da semaglutida, um agonista do receptor de GLP-1, administrada no controle do diabetes.
C	Controle ou Comparação	Outras classes de antidiabéticos orais, especialmente inibidores da DPP-4 ou tirzepatida.
O	Desfecho (<i>outcomes</i>)	Redução dos níveis de HbA1c, melhora dos marcadores metabólicos e cardiovasculares.

3. Resultados e Discussão

A análise dos artigos selecionados demonstrou uma concentração significativa de publicações no ano de 2024, evidenciando o interesse científico recente e crescente sobre a temática. Todos os estudos estão disponíveis na língua inglesa, e foram majoritariamente encontrados na base de dados PubMed na linha temporal dos últimos 10 anos. As revistas científicas que publicaram os estudos selecionados estão classificadas entre os estratos Qualis A e B, o que garante um bom nível de credibilidade e impacto acadêmico. Para assegurar a

confiabilidade dos resultados, foram priorizados estudos clínicos, uma vez que oferecem evidências mais sólidas sobre a eficácia e segurança das intervenções analisadas (Quadro 1). Contudo, um ponto relevante observado durante o levantamento foi a maior disponibilidade de artigos que investigam a semaglutida no contexto do tratamento da obesidade, em comparação àqueles que a abordam especificamente no manejo do diabetes.

Quadro 1 Caracterização dos artigos da amostra

Ano	Título	Autoria	Periódico
2016	Estudo de Fase 2, Randomizado, de Determinação da Dose do Novo Análogo Humano do GLP-1, Semaglutida, de Administração Semanal, Comparado ao Placebo e à Liraglutida de Rótulo Aberto em Pacientes com Diabetes Tipo 2	Nauck et al. ⁷	Diabetes Care
2017	Efeito da Semaglutida Oral Comparada com Placebo e Semaglutida Subcutânea no Controle Glicêmico em Pacientes com Diabetes Tipo 2: Um Ensaio Clínico Randomizado	Davies, Pieber, Hartoft-Nielsen, Hansen, Jabbour, Rosenstock ⁸	JAMA
2019	Eficácia comparativa, segurança e resultados cardiovasculares com semaglutida subcutânea uma vez por semana no tratamento do diabetes tipo 2: insights dos ensaios SUSTAIN 1-7	Aroda et al. ⁹	Diabetes & Metabolism Journal
2019	Semaglutida oral versus liraglutida subcutânea e placebo em diabetes tipo 2 (PIONEER 4): um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase 3a	Pratley et al. ¹⁰	The Lancet Diabetes & Endocrinology
2019	Efeito da Semaglutida Oral Adicional vs Sitagliptina na Hemoglobina Glicada em Adultos com Diabetes Tipo 2 Não Controlado com Metformina Isolada ou com Sulfonilureia: O Ensaio Clínico Randomizado PIONEER 3	Rosenstock et al. ¹¹	JAMA
2020	Eficácia e segurança de semaglutida 1,0 mg uma vez por semana versus liraglutida 1,2 mg uma vez ao dia como complemento a 1-3 medicamentos antidiabéticos orais em indivíduos com diabetes tipo 2 (SUSTAIN 10)	Capehorn et al. ¹²	Diabetes & Metabolism Journal
2021	Segurança da Semaglutida	Smits; Raalte ¹³	Frontiers in endocrinology (Lausanne)
2022	Efeitos do tirzepatide subcutâneo versus placebo ou semaglutida na função das ilhotas pancreáticas e na sensibilidade à insulina em adultos com diabetes tipo 2: um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de braços paralelos, de fase 1	Heise et al. ¹⁴	The Lancet Diabetes & Endocrinology
2024	Tirzepatida versus semaglutida administrada por via subcutânea para adultos com diabetes tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise de rede de ensaios clínicos randomizados	Karagianni et al. ¹⁵	Diabetologia Journal

2024	Eficácia no mundo real de agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 (OW GLP-1RAs) administrados uma vez por semana em comparação com inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4is) para controle glicêmico e resultados de peso em diabetes mellitus tipo 2 (RELATE)	Tan et al. ¹⁶	Clinical Drug Investigation Journal
------	--	--------------------------	-------------------------------------

Fonte: Autoras, 2025.

Após analisar os pontos principais, foi possível observar que os artigos selecionados destacam a eficácia da semaglutida na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e do peso corporal, especialmente em doses mais altas. Comparada a medicamentos como liraglutida e inibidores de DPP-4, a semaglutida mostrou resultados superiores no controle glicêmico e na perda de peso. Apesar de menos eficaz que a tirzepatida em alguns parâmetros, foi eficaz em permitir que grande parte dos pacientes atingisse metas como HbA1c < 7% e perda de peso ≥ 5%, com destaque para melhores respostas em mulheres. Quanto à segurança, os efeitos adversos mais comuns foram gastrointestinais, geralmente leves e transitórios. Houve aumento do risco de colestase e a necessidade de atenção em pacientes com risco de comprometimento renal, especialmente quando em uso concomitante com insulina. A semaglutida não aumentou o risco de eventos adversos graves nem de hipoglicemia grave. Embora a taxa de descontinuação tenha sido um pouco maior em comparação à liraglutida, o perfil de segurança foi considerado favorável. Não há evidências conclusivas sobre riscos de câncer pancreático ou de tireóide (Quadro 2).

Quadro 2 Distribuição dos artigos da amostra, por autoria, e principais achados

Autoria	Síntese/ Principais Achados
Nauck et al. ⁷	A semaglutida, dependente da dose, reduziu o nível de HbA1c da linha de base ($8,1 \pm 0,8\%$) até a semana 12 em até $-1,7\%$, e o peso corporal em até $-4,8$ kg ($1,6$ mg E, $P < 0,001$ vs. placebo). Até 81% dos pacientes atingiram um nível de HbA1c de $< 7\%$. As reduções do nível de HbA1c e do peso com semaglutida $1,6$ mg E foram maiores do que aquelas com liraglutida $1,2$ e $1,8$ mg (com base em ICs não ajustados), mas eventos adversos (EAs) e abstinências ocorreram com mais frequência. A incidência de náuseas, vômitos e abstinência devido a EAs gastrointestinais aumentou com a dose de semaglutida; a maioria dos eventos foi leve a moderada, transitória e melhorada pelo escalonamento da dose. Não houve episódios graves de hipoglicemia e poucos casos de reações no local da injeção.
Davies, Pieber, Hartoft-Nielsen, Hansen, Jabbour, Rosenstock ⁸	A semaglutida, tanto oral quanto subcutânea, demonstrou eficácia significativa no controle glicêmico e na redução de peso em pacientes com diabetes tipo 2. Em um estudo com 632 pacientes, 92% completaram as 26 semanas de acompanhamento. A redução média da HbA1c com semaglutida oral variou de $-0,7\%$ a $-1,9\%$, de forma dose-dependente, sendo equivalente à redução observada com a formulação subcutânea ($-1,9\%$). O placebo apresentou redução de apenas $-0,3\%$. Todas as doses da semaglutida oral mostraram reduções estatisticamente significativas em comparação ao placebo ($P < 0,001$, exceto para a dose de $2,5$ mg, $P = 0,01$). A perda de peso também foi maior com semaglutida oral ($-2,1$ kg a $-6,9$ kg) e subcutânea ($-6,4$ kg) em comparação ao placebo ($-1,2$ kg). As diferenças foram significativas a partir da dose oral de 10 mg ($P < 0,001$). Eventos adversos ocorreram em 63% a 86% dos pacientes com semaglutida oral, 81% com a subcutânea e 68% com placebo, sendo os efeitos gastrointestinais leves a moderados os mais comuns. Esses dados confirmam a eficácia da semaglutida oral como uma opção segura e efetiva no tratamento do diabetes tipo 2, com benefícios consistentes na redução da HbA1c e do peso corporal.
Aroda et al. ⁹	A semaglutida demonstrou consistentemente controle glicêmico e perda de peso superiores e sustentados em comparação com todos os comparadores avaliados. No ensaio clínico SUSTAIN 6, envolvendo pacientes com alto risco de doença cardiovascular, a semaglutida reduziu significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares em comparação com placebo/tratamento padrão (razão de risco de $0,74$, $P < 0,001$ para não inferioridade). Por meio de um programa abrangente de ensaios clínicos de fase 3, obtivemos uma compreensão detalhada da eficácia, segurança, efeitos cardiovasculares e papel comparativo da semaglutida no tratamento do diabetes tipo 2.

Pratley et al. ¹⁰	O estudo teve 711 pacientes com diabetes tipo 2, a semaglutida oral demonstrou eficácia superior ao placebo e comparável ou superior à liraglutida subcutânea na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e no controle do peso corporal após 26 semanas. A redução média da HbA1c foi de -1,2% com semaglutida oral, -1,1% com liraglutida e -0,2% com placebo. A semaglutida oral foi não inferior à liraglutida (diferença estimada de tratamento [DET] -0,1%; IC 95%: -0,3 a 0,0; $p < 0,0001$) e significativamente superior ao placebo (DET -1,1%; IC 95%: -1,2 a -0,9; $p < 0,0001$). Em outra análise, a semaglutida oral mostrou redução ainda maior da HbA1c em relação à liraglutida (DET -0,2%; IC 95%: -0,3 a -0,1; $p = 0,0056$) e ao placebo (DET -1,2%; IC 95%: -1,4 a -1,0; $p < 0,0001$). Quanto à perda de peso, os pacientes que usaram semaglutida oral perderam em média -4,4 kg, em comparação com -3,1 kg com liraglutida e -0,5 kg com placebo. A semaglutida oral foi significativamente mais eficaz que a liraglutida (DET -1,2 kg; IC 95%: -1,9 a -0,6; $p = 0,0003$) e que o placebo (DET -3,8 kg; IC 95%: -4,7 a -3,0; $p < 0,0001$). Esses resultados foram confirmados também pela análise por estimativa do produto do estudo. Eventos adversos foram mais comuns nos grupos de semaglutida oral (80%) e liraglutida (74%) em comparação ao placebo (67%), sendo principalmente gastrointestinais e de intensidade leve a moderada.
Rosenstock et al. ¹¹	Entre 1864 pacientes randomizados (idade média, 58 [DP, 10] anos; HbA1c basal média, 8,3% [DP, 0,9%]; índice de massa corporal médio, 32,5 [DP, 6,4]; $n=879$ [47,2%] mulheres), 1758 (94,3%) concluíram o estudo e 298 interromperam prematuramente o tratamento (16,7% para semaglutida, 3 mg/d; 15,0% para semaglutida, 7 mg/d; 19,1% para semaglutida, 14 mg/d; e 13,1% para sitagliptina). A semaglutida, 7 e 14 mg/d, em comparação com a sitagliptina, reduziu significativamente a HbA1c (diferenças, -0,3% [IC de 95%, -0,4% a -0,1%] e -0,5% [IC de 95%, -0,6% a -0,4%], respectivamente; $P < 0,001$ para ambos) e o peso corporal (diferenças, -1,6 kg [IC de 95%, -2,0 a -1,1 kg] e -2,5 kg [IC de 95%, -3,0 a -2,0 kg], respectivamente; $P < 0,001$ para ambos) da linha de base até a semana 26. A não inferioridade da semaglutida, 3 mg/d, em relação à HbA1c não foi demonstrada. As reduções da semana 78 em ambos os desfechos foram estatisticamente significativamente maiores com a semaglutida, 14 mg/d, em comparação com a sitagliptina.
Capehorn et al. ¹²	A semaglutida reduziu significativamente a HbA1c em 1,7% a partir de um valor basal médio de 8,2%, demonstrando maior eficácia em comparação à liraglutida, que apresentou redução de 1,0% (diferença estimada de tratamento [DET] -0,69%; IC 95%: -0,82 a -0,56; $p < 0,0001$). Quanto ao peso corporal (valor basal médio de 96,9 kg), a semaglutida promoveu uma perda de 5,8 kg, superior à perda de 1,9 kg observada com liraglutida (DET -3,83 kg; IC 95%: -4,57 a -3,09; $p < 0,0001$). As proporções de pacientes que atingiram metas de HbA1c $< 7,0\%$ e $< 6,5\%$, perda de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$, e o desfecho composto de controle glicêmico sem hipoglicemia grave e sem ganho de peso foram significativamente maiores no grupo tratado com semaglutida ($p < 0,0001$ para todos os desfechos). Embora os perfis de segurança de ambos os medicamentos tenham sido semelhantes, a semaglutida apresentou maior incidência de efeitos adversos gastrointestinais (43,9% vs. 38,3%) e maior taxa de descontinuação do tratamento por efeitos adversos (11,4% vs. 6,6%) em comparação à liraglutida.
Smits; Raalte ¹³	a semaglutida induz principalmente distúrbios gastrointestinais leves a moderados e transitórios, e aumenta o risco de doença biliar (colelitíase). Nenhum problema de segurança inesperado surgiu durante a avaliação, e o perfil de segurança estabelecido para a semaglutida é semelhante ao de outros GLP-1RAs, onde conclusões definitivas para câncer de pâncreas e tireoide não podem ser tiradas neste momento devido à baixa incidência dessas condições. Devido ao seu potente efeito hipoglicemiante, pacientes com risco de deterioração da PRD existente devem ser cuidadosamente monitorados se tratados com semaglutida, particularmente se também tratados com insulina. Dadas as ações metabólicas e cardiovasculares benéficas da semaglutida e o baixo risco de eventos adversos graves, a semaglutida tem um perfil geral de risco/benefício favorável para pacientes com diabetes tipo 2.
Heise et al. ¹⁴	No estudo clínico, 44 participantes foram incluídos no grupo tratado com semaglutida 1 mg. Na análise farmacodinâmica, 39 desses participantes foram avaliados. A semaglutida demonstrou melhora no índice de disposição do clamp, embora de forma menos expressiva em comparação à tirzepatida. A diferença estimada de tratamento (ETD) em relação à tirzepatida foi de -0,84 $\text{pmol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{L} \cdot \text{min}^{-2} \cdot \text{kg}^{-1}$ (IC 95%: 0,46 a 1,21), indicando menor eficácia na melhora da sensibilidade à insulina. Além disso, a tirzepatida apresentou resultados superiores

	na taxa de secreção total de insulina (ETD de $102,09 \text{ pmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) e na sensibilidade à insulina (ETD de $1,52 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) em comparação com a semaglutida. No teste de tolerância à refeição, a semaglutida apresentou menor efeito na redução das excursões de glicose e nos níveis de insulina e glucagon pós-prandiais do que a tirzepatida. Quanto à segurança, os eventos adversos mais comuns no grupo semaglutida foram náuseas (30%), diarreia (30%) e vômitos (11%), com perfil semelhante ao da tirzepatida. Não houve registro de óbitos durante o estudo.
Karagianni et al. ¹⁵	A semaglutida demonstrou eficácia na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) em comparação ao placebo, com as seguintes diferenças médias: -17,74 mmol/mol (-1,59%) para a dose de 2,0 mg, -15,25 mmol/mol (-1,39%) para 1,0 mg e -12,00 mmol/mol (-1,09%) para 0,5 mg. Quanto à perda de peso corporal, as reduções variaram de 4,97 kg (semaglutida 2,0 mg) a 2,52 kg (semaglutida 0,5 mg). A eficácia da semaglutida foi menor em comparação à tirzepatida em todas as doses avaliadas. A semaglutida, assim como a tirzepatida, esteve associada ao aumento de eventos adversos gastrointestinais, mas não elevou o risco de eventos adversos graves nem de hipoglicemia grave em relação ao placebo.
Tan et al. ¹⁶	Na análise pré-pós, o subgrupo tratado com semaglutida (N = 354) apresentou maior redução da HbA1c e do peso corporal em comparação à coorte geral de agonistas do receptor de GLP-1 de aplicação semanal (OW GLP-1RA). Entre os pacientes que usaram semaglutida, 52,5% atingiram níveis de HbA1c < 7,0% e 34,2% alcançaram uma perda de peso ≥ 5%. Em comparação direta com inibidores de DPP-4, a semaglutida (N = 251) demonstrou eficácia superior (p < 0,001), com redução média de HbA1c de -1,7% versus -0,9% e perda de peso de -4,1 kg versus -1,3 kg. Esses resultados indicam que a semaglutida proporciona maior controle glicêmico e redução ponderal do que os DPP-4is. Além disso, pacientes do sexo feminino que iniciaram tratamento com semaglutida apresentaram pelo menos o dobro de probabilidade de alcançar metas glicêmicas, de peso e compostas, em comparação com aquelas que iniciaram DPP-4i.

Fonte: Autoras, 2025.

Os artigos selecionados abordam variáveis clínicas significativas, como o controle glicêmico, a modulação do peso corporal, o perfil de segurança e a comparação com outras terapias antidiabéticas. A escolha das publicações considerou o desenho metodológico, a relevância clínica dos desfechos avaliados, o tamanho amostral e o impacto dos resultados sobre a prática terapêutica atual. A leitura sistemática permitiu observar que os estudos apresentam desfechos relativamente homogêneos, ainda que com diferentes populações, formulações (oral e subcutânea) e estratégias comparativas. Diante disso, a estruturação dos resultados foi conduzida com base em quatro eixos temáticos, cada um correspondendo a um grupo de variáveis clínicas e fisiológicas comumente abordadas pelos autores. Essa divisão foi necessária para promover uma análise integrada, mas tecnicamente segmentada, a fim de facilitar a interpretação crítica dos dados à luz da fisiopatologia do DM2 e da farmacodinâmica da semaglutida.

O primeiro eixo trata da eficácia glicêmica, desfecho primário em praticamente todos os estudos revisados. A redução dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) foi utilizada como marcador da resposta terapêutica, sendo contextualizada com base na ação incretínica da semaglutida, que promove estímulo à secreção de insulina em resposta à glicose, inibição da secreção de glucagon e desaceleração do esvaziamento gástrico. Em seguida, os estudos foram agrupados segundo os dados sobre redução do peso corporal, um efeito clinicamente relevante dos agonistas do receptor de GLP-1. Os autores investigaram a perda de peso como desfecho secundário, mas com alta relevância clínica, considerando seu impacto sobre a resistência à insulina e a melhora metabólica global. Este efeito está associado a mecanismos centrais de regulação do apetite no hipotálamo e à modulação do trânsito gastrointestinal. No terceiro eixo, foram considerados os estudos que realizaram comparações diretas entre a semaglutida e outros fármacos, como a liraglutida, sitagliptina e, em menor grau, a tirzepatida. Esta abordagem comparativa foi essencial para contextualizar a eficácia e a segurança da semaglutida em relação a outras opções terapêuticas disponíveis na prática clínica, considerando a diversidade de mecanismos de ação entre essas moléculas. Por fim, os estudos que relataram dados sobre eventos adversos foram agrupados no tópico relativo ao perfil de segurança, com especial atenção aos efeitos gastrointestinais, risco de hipoglicemia, distúrbios biliares e potenciais implicações renais. A discussão foi pautada em mecanismos fisiopatológicos que justificam tais eventos, como a ativação prolongada dos receptores de GLP-1 no trato gastrointestinal e as interações com outros agentes terapêuticos, especialmente a insulina.

3.1. Eficácia Glicêmica

A eficácia glicêmica da semaglutida foi amplamente confirmada nos estudos revisados, tanto na formulação subcutânea quanto na oral. Os dados apresentados por Nauck et al.⁷ mostram reduções de até -1,7% nos níveis de HbA1c com a dose de 1,6 mg subcutânea, evidenciando o efeito dose-dependente. Davies, Pieber, Hartoft-Nielsen, Hansen, Jabbour e Rosenstock⁸ corroboram esses achados ao relatarem reduções entre -0,7% e -1,9% nas duas vias de administração. Do ponto de vista fisiológico, a semaglutida atua como agonista do receptor de GLP-1 (glucagon-like peptide-1), um hormônio incretina que aumenta a secreção de insulina dependente da glicose, inibe a secreção de glucagon e retarda o esvaziamento gástrico. Essas ações combinadas resultam em uma melhora significativa no controle glicêmico, especialmente em pacientes com resistência periférica à insulina.

Pratley et al.¹⁰ reforçam esse mecanismo ao compararem a semaglutida oral com o placebo e a liraglutida, demonstrando redução de -1,2% da HbA1c com o uso da semaglutida, de forma estatisticamente significativa. Rosenstock et al.¹¹ também destacam sua superioridade sobre a sitagliptina, fármaco que age por inibição da DPP-4 e, portanto, possui mecanismo indireto e menos potente de elevação dos níveis de GLP-1. A comparação com sitagliptina mostrou reduções glicêmicas mais expressivas com a semaglutida, especialmente nas doses de 7 e 14 mg diárias. Além disso, Capehorn et al.¹² relatam uma queda de 1,7% da HbA1c com a semaglutida subcutânea, em contraste com 1,0% da liraglutida, reforçando sua superioridade clínica. Esses resultados, quando associados aos efeitos sobre parâmetros cardiovasculares evidenciados no estudo SUSTAIN⁹ indicam que a semaglutida não apenas melhora o controle glicêmico, mas também exerce efeitos protetores vasculares, possivelmente mediados pela redução de marcadores inflamatórios, melhora da função endotelial e redução do estresse oxidativo.

3.2. Perda de Peso

A semaglutida também demonstrou efeito consistente na redução de peso corporal, o que representa um benefício metabólico adicional importante no manejo do diabetes tipo 2. Davies, Pieber, Hartoft-Nielsen, Hansen, Jabbour e Rosenstock⁸ encontraram perdas de até -6,9 kg com a formulação oral, próximas às observadas com a via subcutânea (-6,4 kg). O efeito se explica, em parte, pela ação central do GLP-1 no hipotálamo, promovendo saciedade e reduzindo a ingestão calórica. Pratley et al.¹⁰ observaram perda média de -4,4 kg com a semaglutida oral, superior à liraglutida (-3,1 kg) e ao placebo (-0,5 kg), evidenciando uma ação mais intensa sobre os centros de controle do apetite. Capehorn et al.¹² reforçam esses achados com uma perda média de -5,8 kg, superior à obtida com liraglutida (-1,9 kg). Essa diferença pode ser atribuída à meia-vida mais longa da semaglutida, que permite uma ativação mais sustentada dos receptores de GLP-1, mantendo por mais tempo os efeitos anorexígenos. Além disso, a redução do peso contribui para melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o perfil inflamatório crônico de baixo grau frequentemente presente em pacientes com obesidade, o que potencializa os efeitos glicêmicos observados. A soma desses mecanismos apoia o uso da semaglutida em pacientes com T2DM e excesso de peso, com reflexos positivos sobre a pressão arterial, o perfil lipídico e o risco cardiovascular global.

3.3. Comparações com Outros Fármacos

Diversos estudos comparativos reforçam a superioridade da semaglutida frente a outros medicamentos da mesma classe. Em relação à liraglutida, tanto Pratley et al.¹⁰ quanto Capehorn et al.¹² observaram maior eficácia da semaglutida em termos de redução da HbA1c e perda de peso. Isso se deve, em parte, à maior afinidade da semaglutida pelo receptor de GLP-1, além de sua longa duração de ação, que permite exposições plasmáticas mais estáveis. Rosenstock et al.¹¹ mostraram que, mesmo comparada a um inibidor da DPP-4 como a sitagliptina, que atua inibindo a degradação do GLP-1 endógeno, a semaglutida apresentou resultados superiores tanto no controle glicêmico quanto na redução ponderal, o que evidencia sua eficácia farmacodinâmica mais direta. Embora Heise et al.¹⁴ tenham demonstrado que a tirzepatida apresenta um efeito discretamente maior sobre a sensibilidade à insulina, esse fármaco atua em receptores duplos (GLP-1 e GIP), o que dificulta comparações diretas. Ainda assim, a semaglutida mantém excelente desempenho clínico, especialmente considerando seu perfil de segurança consolidado e ampla experiência de uso.

3.4. Perfil de Segurança

O perfil de segurança da semaglutida, embora geralmente favorável, inclui efeitos adversos que merecem atenção. Os mais comuns foram náuseas, vômitos e diarreia, conforme descrito por Nauck et al., Davies, Pieber, Hartoft-Nielsen, Hansen, Jabbour e Rosenstock⁸ e Pratley et al.¹⁰ Esses sintomas ocorrem predominantemente nas primeiras semanas de tratamento e estão relacionados à ação do GLP-1 sobre o

sistema gastrointestinal, especialmente pela lentificação do esvaziamento gástrico e aumento da saciedade. Capehorn et al. relataram uma taxa de descontinuação de 11,4% com a semaglutida, superior à observada com a liraglutida (6,6%), evidenciando a importância da titulação gradual e do acompanhamento clínico para minimizar os desconfortos. Outros efeitos, como distúrbios biliares e alterações renais, foram discutidos por Smits e van Raalte¹³, que alertam para atenção especial em pacientes com histórico de doença renal ou uso concomitante de insulina, pois a combinação pode aumentar o risco de desidratação e prejuízo da função renal. A hipoglicemia grave foi rara nos estudos, o que é consistente com o mecanismo de ação dependente da glicose dos agonistas de GLP-1. A ausência de eventos adversos graves inesperados e o controle sustentado dos parâmetros metabólicos reforçam a segurança geral da semaglutida, desde que usada com a devida monitorização.

4. Conclusão

Os achados deste estudo confirmam que a semaglutida é uma alternativa terapêutica eficaz no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, promovendo controle glicêmico significativo e perda de peso clinicamente relevante. Os dados analisados demonstram superioridade da semaglutida em relação a fármacos como a liraglutida e os inibidores da DPP-4, especialmente no que se refere à redução da HbA1c e ao impacto metabólico. Além disso, sua ação como agonista do receptor de GLP-1 proporciona benefícios adicionais sobre o apetite, esvaziamento gástrico e potencial proteção cardiovascular. Entretanto, foram observadas limitações importantes, como a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais, risco aumentado de colelitíase e necessidade de monitoramento em pacientes com comprometimento renal. Também se destaca que, embora eficaz, a semaglutida apresenta resultados inferiores quando comparada à tirzepatida, o que exige uma análise criteriosa na escolha terapêutica individualizada.

Como aplicação prática, a semaglutida se mostra indicada para pacientes com diabetes tipo 2 que buscam uma abordagem terapêutica mais ampla, que vá além do controle glicêmico isolado. Futuramente, novos estudos devem explorar seu uso em diferentes populações, a longo prazo, e em associação com outras terapias, além de comparações diretas com fármacos de nova geração. Dessa forma, os objetivos deste trabalho — avaliar a eficácia, segurança e posição da semaglutida no cenário atual da terapêutica antidiabética, foram atendidos, contribuindo para embasar escolhas clínicas mais seguras e eficazes.

5. Referências

1. Cole JB, Florez JC. Genética do diabetes mellitus e complicações do diabetes. *Nature reviews nephrology*, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020.
2. Ferreira GM, Poloniato LFCV, Lopes PA de M, Matos AB, Cano JBO, Cano RBO, Matos FA, Ottoni IS, Figueiredo LG, Schaiblich H, Ferreira MC de A, Silva TR da. Diabetes lada e mody: uma revisão integrativa da literatura. *OWL [Internet]*. 27º de agosto de 2024 [citado 12º de março de 2025];2(4):346-59. Disponível em: <https://www.revistaowl.com.br/index.php/owl/article/view/275>
3. Nunes LB, Santos JC dos, Reis IA, Torres H de C. Atitudes para o autocuidado em diabetes mellitus tipo 2 na Atenção Primária. *Acta paul enferm [Internet]*. 2021;34:eAPE001765. Available from: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AO001765>
4. Portela R de A, Silva JRS, Nunes FBB de F, Lopes MLH, Batista RFL, Silva ACO. Diabetes mellitus type 2: factors related to adherence to self-care. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2022;75(4):e20210260. Available from: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0260>
5. Cabrera LB, Silva LCP da, Camargo S dos S, Eleuterio BMG. O uso da semaglutida no tratamento de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. *REASE [Internet]*. 31º de outubro de 2023 [citado 12º de março de 2025];9(10):25-38. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/11429>
6. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: update methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53

Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, Jensen CB, Atkin SL; Study 1821 Investigators. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Feb;39(2):231-41. doi: 10.2337/dc15-0165. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26358288.

Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 17;318(15):1460-1470. doi: 10.1001/jama.2017.14752. PMID: 29049653; PMCID: PMC5817971.

Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, Mehta R, Woo V, Lingvay I. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*. 2019 Oct;45(5):409-418. doi: 10.1016/j.diabet.2018.12.001. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30615985.

Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. Epub 2019 Jun 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):e1. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31519-3. PMID: 31186120.

Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, Serusclat P, Violante R, Watada H, Davies M; PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942. PMID: 30903796; PMCID: PMC6484814.

7. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadavon S, Vergès B, Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020 Apr;46(2):100-109. doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31539622.
8. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 7;12:645563. doi: 10.3389/fendo.2021.645563. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 10;12:786732. doi: 10.3389/fendo.2021.786732. PMID: 34305810; PMCID: PMC8294388.

9. Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, Coskun T, Thomas MK, Mather KJ, Haupt A, Milicevic Z. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jun;10(6):418-429. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00085-7. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35468322.
10. Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Stamati A, Kakotrichi P, Liakos A, Vasilakou D, Kakaletsis N, Tsapas A, Bekiari E. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2024 Jul;67(7):1206-1222. doi: 10.1007/s00125-024-06144-1. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38613667; PMCID: PMC11153294.
11. Tan X, Divino V, Amamoo J, Xie L, Coyle KB, Gamble CL, Guevarra M, Paprocki Y, King AA. Real-World Effectiveness of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (OW GLP-1RAs) in Comparison with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors (DPP-4is) for Glycemic Control and Weight Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus (RELATE). *Clin Drug Investig.* 2024 Apr;44(4):271-284. doi: 10.1007/s40261-024-01354-2. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38507188; PMCID: PMC10980663.