

## Tendências atuais na eficácia e segurança da Semaglutida no controle glicêmico de pacientes diabéticos: Revisão de literatura

Current trends in the efficacy and safety of Semaglutide in the glycemic control of diabetic patients: A literature review

Tendencias actuales en la eficacia y seguridad de Semaglutida en el control glucémico de pacientes diabéticos: Revisión bibliográfica

Recebido: 11/07/2024 | Revisado: 18/07/2024 | Aceitado: 19/07/2024 | Publicado: 22/07/2024

**Alyne Werner Mota Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6659-7124>

Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: [alynewerner8@gmail.com](mailto:alynewerner8@gmail.com)

**Júlia Andrade Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-7194>

Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: [juandrdep20@gmail.com](mailto:juandrdep20@gmail.com)

**Stefany Miareli Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1746-4349>

Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: [stefanymiarelig@gmail.com](mailto:stefanymiarelig@gmail.com)

### Resumo

O presente tem como objetivo examinar as tendências atuais na eficácia e segurança da semaglutida no controle glicêmico de pacientes diabéticos, buscando embasamento teórico em bases de dados como SciELO, LILACS e PubMed. Foram selecionados 28 artigos nos últimos três anos, seguindo critérios de inclusão e exclusão definidos, seguindo a metodologia PRISMA. Os resultados indicaram que a semaglutida promoveu uma redução significativa nos níveis de glicose sanguínea em curto prazo, com valores de hemoglobina A1c menores em comparação com outros tratamentos. A segurança da droga foi amplamente reconhecida, tanto em sua forma subcutânea quanto oral, embora efeitos colaterais gastrointestinais, como náuseas e vômitos, fossem frequentemente relatados. Um destaque significativo foi a possível redução de eventos cardiovasculares adversos associados ao uso da semaglutida em pacientes diabéticos. Esta revisão buscou destacar a semaglutida como uma opção terapêutica eficaz e segura para o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, com potencial benefício adicional na redução de complicações cardiovasculares.

**Palavras-chave:** *Diabetes Mellitus*; Eficácia; Medicação.

### Abstract

The aim of this article is to examine current trends in the efficacy and safety of semaglutide in glycemic control among diabetic patients, seeking theoretical foundation from databases such as SciELO, LILACS, and PubMed. Twenty-eight articles were selected over the past three years, following defined inclusion and exclusion criteria, using the PRISMA methodology. Results indicated that semaglutide led to a significant reduction in short-term blood glucose levels, with lower hemoglobin A1c values compared to other treatments. The drug's safety was widely recognized, both in its subcutaneous and oral forms, although gastrointestinal side effects such as nausea and vomiting were frequently reported. A significant highlight was the potential reduction in adverse cardiovascular events associated with semaglutide use in diabetic patients. This review emphasizes semaglutide as an effective and safe therapeutic option for glycemic control in type 2 diabetic patients, with potential additional benefits in reducing cardiovascular complications.

**Keywords:** *Diabetes Mellitus*; Efficacy; Medication.

### Resumen

El objetivo de este artículo es analizar las tendencias actuales en la eficacia y seguridad de la semaglutida en el control glucémico de pacientes diabéticos, buscando fundamentos teóricos en bases de datos como SciELO, LILACS y PubMed. Se seleccionaron 28 artículos en los últimos tres años, siguiendo criterios de inclusión y exclusión definidos, utilizando la metodología PRISMA. Los resultados indicaron que la semaglutida provocó una reducción significativa en los niveles de glucosa sanguínea a corto plazo, con valores de hemoglobina A1c más bajos en comparación con otros tratamientos. La seguridad del fármaco fue ampliamente reconocida, tanto en su forma subcutánea como oral, aunque

se informaron con frecuencia efectos secundarios gastrointestinales como náuseas y vómitos. Un aspecto destacado fue la posible reducción de eventos cardiovasculares adversos asociados con el uso de semaglutida en pacientes diabéticos. Esta revisión destaca la semaglutida como una opción terapéutica eficaz y segura para el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, con beneficios adicionales potenciales en la reducción de complicaciones cardiovasculares.

**Palabras clave:** *Diabetes Mellitus*; Eficacia; Medicación.

## 1. Introdução

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição crônica de múltipla etiologia, caracterizada por resistência periférica à insulina e posterior deficiência na secreção do hormônio pelas células beta pancreáticas. É uma crescente preocupação de saúde global, sendo uma das quatro doenças crônicas não transmissíveis consideradas prioritárias para intervenção pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A terapêutica para essa condição é constantemente aprimorada, visando melhor controle dos índices glicêmicos e a redução de complicações decorrentes da DM2. Nesse contexto, a semaglutida surgiu como uma terapia promissora para tratamento da condição, apresentando vantagens quando comparada a outros antidiabéticos presentes no mercado atualmente (Fonseca & Rached, 2019; Pereira & Figueiredo, 2017; Ministério Da Saúde, 2020; Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes, 2019).

A Semaglutida é um agonista de GLP-1 (glucagon-like peptide-1), atuando na secreção de insulina de forma glicose-dependente, além de reduzir a neoglicogênese hepática, mimetizando a ação do hormônio incretina. Estudos apontam eficácia na redução dos níveis de hemoglobina A1c, proporcionando um bom controle glicêmico, retardando o esvaziamento gástrico e inibindo a liberação de glucagon, além de atuar na redução do risco de eventos cardiovasculares comumente presentes em pacientes DM2 (Kobalava & Kokhan, 2020; Nascimento, 2018).

Apesar dos benefícios que a terapêutica com semaglutida oferece, são necessários estudos sobre o perfil de segurança do medicamento. Alguns efeitos adversos já estão sendo documentados, como náuseas, diarreias, risco de hipoglicemia e pancreatite. Além disso, o medicamento tem sido utilizado como tratamento para obesidade, visto que o emagrecimento é um efeito colateral observado (Shabutdinova et al., 2023; Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes, 2019; Wilding et al., 2021).

O objetivo do presente artigo é examinar as tendências atuais na eficácia e segurança da semaglutida no controle glicêmico de pacientes diabéticos, por meio de estudos em bases de dados como SciELO, LILACS e PubMed, maneira a contribuir para a comunidade científica e médica com informações sobre evoluções no tratamento dessa condição metabólica tão relevante na atualidade.

## 2. Metodologia

Buscou-se realizar uma revisão integrativa da literatura (Sousa et al., 2021) de modo a responder a seguinte pergunta científica: Quais as evidências científicas em relação à eficácia e segurança da Semaglutida no tratamento do diabetes mellitus tipo 2? A pergunta científica foi levantada seguindo a estratégia PICO, cujo objetivo é auxiliar o pesquisador em seu estudo, sendo P acrônimo para “população”, I para “interesse”, C para “controle” e O para “desfecho” (Quadro 1).

**Quadro 1** - Estratégia PICO utilizada na revisão.

P: população	pacientes adultos diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2
I: interesse	administração da semaglutida como tratamento para o diabetes tipo 2
C: controle	comparar a semaglutida com outras classes de medicamentos antidiabéticos
O: desfecho (outcome)	redução da hemoglobina A1c como indicador de controle glicêmico, mudanças no peso corporal, eventos adversos relacionados ao tratamento

Fonte: Autoria própria (2023).

Para realizar as buscas, optou-se pelas bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e o PubMed. Os descritores pesquisados foram obtidos na plataforma MeSH (Medical Subject Headings), utilizando-se a versão em inglês, juntamente com o termo booleano AND, sendo eles: “semaglutide”, “diabetes mellitus type 2”, “treatment efficacy”, “safety”. (Quadro 2)

**Quadro 2** - Busca pelos descritores nas bases de dados.

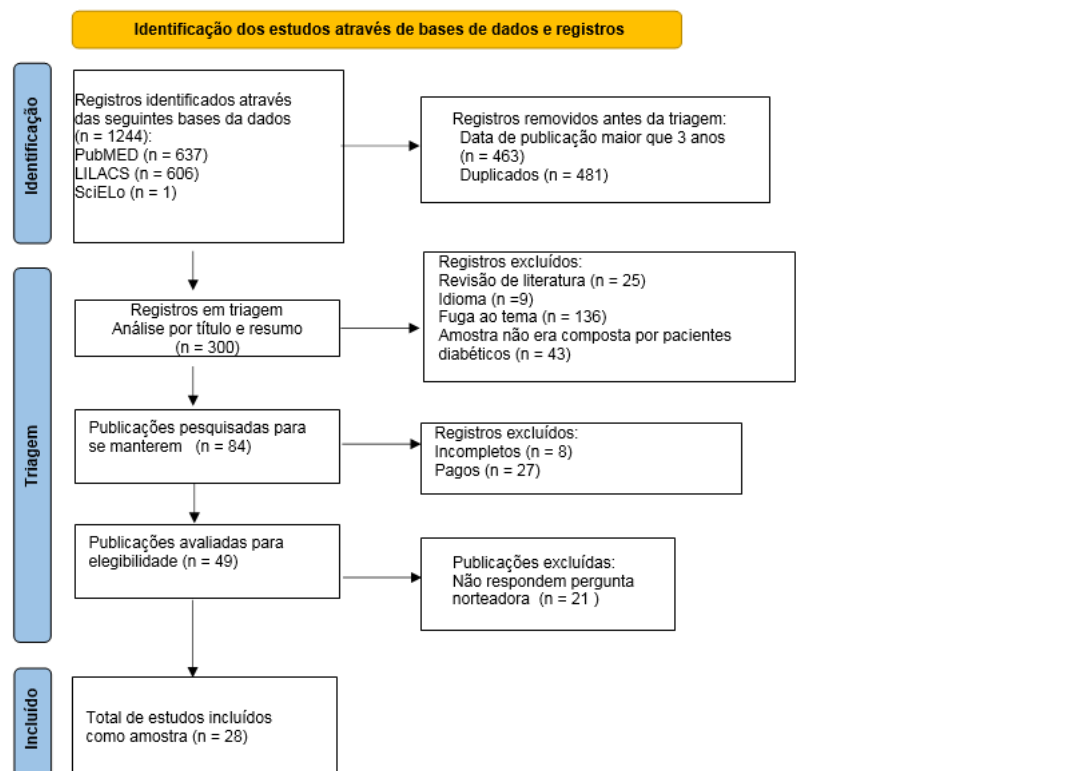
	SciELO	LILACS	PubMed
“semaglutide” AND “diabetes mellitus type 2” AND “treatment efficacy”	0	282	317
“semaglutide” AND “diabetes mellitus type 2” AND “safety”	1	324	320

Fonte: Autoria própria (2023).

Selecionou-se critérios de inclusão e de exclusão para a composição dos artigos de amostra. Foram excluídos artigos incompletos, pagos, duplicados nas buscas, com amostra de pacientes sem diabetes mellitus tipo 2, que apresentassem fuga à temática ou que não respondessem à pergunta científica norteadora da pesquisa. Artigos em inglês, português e espanhol, publicados nos últimos 3 anos foram aprovados para avaliação integral. A seleção da amostra está demonstrada no diagrama PRISMA (Figura 1).

**Figura 1 - Diagrama para obtenção dos artigos de amostra.**

PRISMA 2020 Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluem buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes



Fonte: Autoria própria (2023).

### 3. Resultados

Ao final da pesquisa, foram definidos 28 artigos como amostra final para a revisão de literatura. Os artigos foram, então, organizados de acordo com o título, autoria, ano de publicação e principais resultados (Quadro 3).

A redução nos níveis de glicose sanguínea foi o principal efeito a curto prazo descrito pelos estudos, sendo os valores de hemoglobina A1c menores nos pacientes diabéticos em terapêutica com semaglutida, quando comparados a outros tratamentos. Além disso, a segurança relacionada ao uso da droga foi considerada alta pela maioria dos estudos, tanto em sua forma subcutânea quanto oral. Os principais efeitos colaterais descritos se relacionam ao trato gastrointestinal, como náuseas e vômitos. Em contrapartida, o benefício mais citado na literatura científica foi a potencial redução de eventos cardiovasculares adversos nos pacientes diabéticos.

**Quadro 3 - Organização dos artigos selecionados como amostra.**

ARTIGO	AUTORIA (ANO)	PRINCIPAIS RESULTADOS
Use of once weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes in routine clinical practice: results from the SURE Canada multicentre, prospective, observational study	Yale et al (2021)	Pacientes em uso de semaglutida apresentaram uma redução média de HbA1c de 0,9% e uma média de perda de peso corporal de 4,3kgs. Não houve nova preocupação quanto a segurança do medicamento.
Safety of semaglutide	Smits et al. (2021)	A semaglutida esteve relacionada ao risco de hipoglicemia, vômitos, diarreia, pancreatite, câncer de pâncreas, câncer de tireoide, colelitíase, lesão renal aguda, retinopatia diabética e alergias, apesar de não apresentar grandes preocupações de segurança em dose habitual. Foi considerada benéfica para melhorar a glicemia, pressão arterial, peso corporal e desfechos cardiovasculares.
Retrospective analysis of the effectiveness of	Yamada et al. (2023)	A média de HbA1c dos pacientes reduziu 1,24% em 6 meses de tratamento,

oral semaglutide in type 2 diabetes mellitus and its effect on cardiometabolic parameters in japanese clinical settings		enquanto o peso reduziu 1,44kgs. 48% dos pacientes apresentaram HbA1c < 7% no final do estudo, independente de idade, sexo, IMC, DRC ou tempo de DM2. Além disso, contribuiu para a redução da alanina aminotransferase, colesterol total, triglicerídeos e colesterol não lipoproteico de alta densidade.
Real-world use of once-weekly semaglutide in type 2 diabetes: results from semaglutide real-world evidence (SURE) Germany	Menzen et al. (2023)	A hemoglobina glicada apresentou melhora nos padrões desde o início do tratamento. Não foram observadas novas preocupações quanto à segurança do composto.
Real-world use of once-weekly semaglutide in type 2 diabetes: results from the SURE Denmark/Sweden multicentre, prospective, observational study	Rajamand et al. (2021)	Cerca de 70% dos pacientes em uso de semaglutida mantiveram padrões de HbA1c < 7% e 50% reduziram mais de 5% do peso. Não houve eventos adversos inesperados.
Real-world use of once-weekly semaglutide in type 2 diabetes at na outpatient clinic in Spain	Garcia de Lucas et al. (2022)	O uso de semaglutida uma vez por semana foi associado a melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes na HbA1c e no peso corporal numa ampla gama de adultos com DM2, sem efeitos adversos notáveis
Real-world evaluation of weekly subcutaneous treatment with semaglutide in a cohort of Italian diabetic patients	Marzullo et al. (2022)	HbA1c, 26mg/dl na glicose em jejum e 3,4kgs no peso. A pressão arterial sistólica, o colesterol total e o LDL melhoraram significativamente. A redução da HbA1c foi maior em pacientes com níveis basais mais elevados de HbA1c e ocorreu independentemente do sexo, idade, terapia com insulina e complicações.
Real-world effectiveness of subcutaneous semaglutide in type 2 diabetes: a retrospective, cohort study (Sema-MiDiab01)	Berra et al. (2022)	Após 6 meses de tratamento com semaglutida, observou-se redução de 0,9% nos níveis de HbA1c, a glicemia em jejum em 26mg/dl e o peso corporal em 3,43kgs. Além disso, os pacientes apresentaram melhorias na pressão arterial sistólica, no colesterol total e no LDL.
Oral semaglutide reduces HbA(1c) and body weight in patients with type 2 diabetes regardless of background glucose lowering medication: PIONEER subgroups analyses	Pratley et al. (2021)	Desde o início do tratamento, os pacientes apresentaram melhora significativa na pontuação total de sintomas do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, redução na proporção de pacientes com classe funcional III da New York Heart Association e redução nos níveis de peptídeo natriurético pró-cérebro N-terminal. Em 1 ano de tratamento, os pacientes apresentaram redução de cerca de 1,4% na hemoglobina glicada e 12,7kgs no peso corporal.
Long-acting GLP-1RAs: an overview of efficacy, safety and their role in type 2 diabetes management	Chun & Butts (2020)	Os GLP-1 apresentam baixo risco de hipoglicemia, aumentam a saciedade, atuam na perda de peso, não aumentam o risco cardiovascular. O medicamento tem boa tolerabilidade, sendo os efeitos adversos transitórios no trato gastrointestinal.
Impact of baseline characteristics and beta cell function on the efficacy and safety of subcutaneous once weekly semaglutide: a patient level, pooled analysis of the SUSTAIN1 5 trials	Aroda et al. (2020)	Os pacientes apresentaram redução nos valores de hemoglobina glicada e de peso corporal. Os eventos adversos mais comuns são gastrointestinais.
Gastrointestinal disorders potentially associated. disorders potentially associated with semaglutide: an analysis from the Eudravigilance Database	Lopes et al. (2023)	Apesar do bom perfil de segurança, a semaglutida causa distúrbios como gastrointestinais, metabólicos, nutricionais, oculares, renais, urinários e cardíacos. Os efeitos gastrointestinais foram maiores quando comparados à sitagliptina e à empaglifozina.
Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: a pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system	Shu et al. (2022)	A idade do paciente e o peso corporal pareceram estar associados a um risco aumentado da gravidade de efeitos adversos no trato gastrointestinal de pacientes em uso de semaglutida. O risco de ocorrência dos efeitos diminuiu gradualmente ao longo do tempo de tratamento.
Efficacy, safety and patient satisfaction with oral semaglutide: first single center clinical experience	Janic et al. (2023)	A semaglutida reduziu a HbA1c, a glicemia de jejum, o peso corporal.
Efficacy of semaglutide in a subcutaneous and na oral formulation	Meier (2021)	A semaglutida apresentou redução de valores de hemoglobina glicada e de peso corporal maiores quando comparadas à sitagliptina e liraglutida, dulaglutida e glargina.
Efficacy and tolerability of semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: experience of a tertiary care hospital, Pakistan	Wajid et al. (2023)	A diferença média de peso, índice de massa corporal, glicemia de jejum, HbA1c e pontuação do efeito da medicação diminuíram desde o início até o acompanhamento (-4,0 kg, -1,5 kg/m(2), -23,1 mg/dl, -1,2 %, -0,4) respectivamente. Foi relatada diminuição do apetite em 72,7% dos participantes. Os principais efeitos adversos observados foram dispepsia (21,4%), seguida de náusea (20,5%) e constipação (19,6%).
Efficacy and safety of semaglutide in glycemic control, body weight management, lipid profiles and other biomarkers among obese type 2 diabetes patients initiated of switched to semaglutide from other GLP-1 receptor agonists	Okamoto et al. (2021)	Após a mudança para semaglutida, a HbA1c, o peso corporal, o ácido úrico sérico, o colesterol total, os triglicerídeos e a relação albumina-creatinina urinária diminuíram significativamente.

Efficacy and safety of semaglutide for type 2 by race and ethnicity: a post hoc analysis of the SUSTAIN trials	De Souza et al. (2020)	A semaglutida foi associada a reduções consistentes e clinicamente relevantes na HbA1c e no peso corporal em indivíduos com DM2, com pequenas variações nos resultados de eficácia e segurança associados à raça ou etnia.
Efficacy and safety of semaglutide for the management of obese patients with type 2 diabetes and chronic heart failure in real-world clinical practice	Pérez-Belmont (2022)	Desde o início até 12 meses, houve uma melhora significativa na pontuação total de sintomas do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, uma redução na proporção de pacientes com classe funcional III da New York Heart Association e uma redução nos níveis de peptídeo natriurético pró-cérebro N-terminal
Efficacy and safety of oral semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: a post hoc subgroups analysis of the PIONEER 1,3, 4 and 8 trials	Araki et al. (2021)	A semaglutida esteve associada a redução de hemoglobina glicada e de peso corporal. Os efeitos adversos mais observados foram no trato gastrointestinal, tais como náuseas, diarreia e constipação.
Efficacy and safety of once weekly semaglutide in Japanese individuals with type 2 diabetes in the SUSTAIN 1, 2, 5 and 9 trials: post-hoc analysis	Araki et al. (2022)	Nesta análise post-hoc, os participantes com diabetes tipo 2 que iniciaram a semaglutida uma vez por semana experimentaram melhorias na hemoglobina glicada e no peso corporal na população geral e na população japonesa, e nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada entre os participantes japoneses.
Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined posthoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials	Husain et al. (2020)	A semaglutida reduziu o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores versus comparadores em todo o continuum do risco cardiovascular basal em uma ampla população de DM2
Effectiveness and safety of once weekly semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes in treatment intensification: a retrospective observational single-center study	Yamada et al. (2022)	Uma HbA1c basal mais elevada e uma duração mais curta da diabetes foram associadas a uma maior redução da HbA1c. A semaglutida utilizada uma vez por semana foi tolerável para a maioria da população do estudo.
Dose response, efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial	Yamada et al. (2020)	A semaglutida oral proporciona reduções significativas na HbA1c em comparação com o placebo de maneira dose-dependente em pacientes japoneses com diabetes tipo 2 e tem um perfil de segurança consistente com o dos agonistas do receptor GLP-1
Differences in weight loss and safety between the glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a non-randomized multicenter study from the titration phase	Seijas-Amigo et al. (2023)	A semaglutida oral alcançou a maior proporção de pacientes que perderam ≥ 5%. GLP1 RA reduziu significativamente o IMC e a HbA1c. A maioria dos eventos adversos relatados foram distúrbios gastrointestinais e foram relatados com maior frequência no grupo do dulaglutida.
Clinical review of the efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes considered for injectable GLP-1 receptor agonist therapy or currently on insulin therapy	Wright et al. (2020)	A semaglutida oral foi associada a baixas proporções de pacientes que apresentaram hipoglicemia sintomática grave ou confirmada pela glicemia quando adicionada a terapias orais para redução da glicose, e não aumentou a incidência de tais eventos quando adicionada à insulina. O perfil de tolerabilidade da semaglutida oral foi consistente com o observado para GLP-1RAs injetáveis, com efeitos colaterais gastrointestinais observados com mais frequência
Cardiovascular outcomes, safety and tolerability with oral semaglutide: insights for managed care	Lingvay et al. (2020)	O perfil de segurança e tolerabilidade da semaglutida oral em todo o programa de ensaios clínicos PIONEER foi consistente com a classe GLP-1RA. Os eventos adversos mais comuns foram gastrointestinais (GI) (por exemplo, náuseas, diarreia e vômitos), que foram tipicamente leves a moderados e transitórios.
A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes	Andersen et al. (2021)	O tratamento com semaglutida oral resultou num controle glicêmico eficaz, reduções no peso corporal e diminuições na pressão arterial sistólica quando utilizado como monoterapia ou em combinação com outras terapêuticas hipoglicemiantes, sendo bem tolerada, com perfil de segurança consistente com a classe de medicamentos GLP-1RA. O risco de hipoglicemia foi baixo e os eventos adversos mais comuns foram gastrointestinais (principalmente náuseas e diarreia). A segurança cardiovascular (CV) demonstrou não ser inferior ao placebo e as observações sugerem que o perfil CV da semaglutida oral é provavelmente semelhante ao da semaglutida subcutânea.

Fonte: Próprios autores (2024).

#### 4. Discussão

A obesidade é um fardo clínico e econômico substancial que cresceu rapidamente nas últimas décadas e espera-se que continue a aumentar globalmente nos próximos anos. Apesar do excesso de peso e da obesidade afetarem mais de 2 milhões de

peças em todo o mundo, a adesão a tratamentos farmacológicos para o tratamento destas doenças é geralmente baixa. A baixa adesão tem sido atribuída a vários fatores, incluindo apenas uma modesta perda de peso adicional com as terapias disponíveis, preocupações de segurança, falta de experiência dos profissionais de saúde com tais terapias e expectativas de que o excesso de peso/obesidade deva ser controlado com medidas comportamentais. Existe, portanto, uma necessidade não satisfeita de uma terapia farmacológica eficaz e segura para o tratamento do excesso de peso e da obesidade.

Ensaio clínico randomizado de semaglutida em conjunto com modificações no estilo de vida mostraram que semaglutida 2,4 mg representa uma terapia de redução de peso eficaz e segura em pessoas com sobrepeso e obesidade com e sem DM2.

A semaglutida 2,4 mg também foi associada a uma maior chance de perda  $\geq 5\%$  do peso corporal basal em jejum às 12 semanas (na dose terapêutica completa) versus todos os comparadores disponíveis. Ao considerar os resultados associados à semaglutida, é importante observar que a semaglutida tem um período de escalonamento de dose mais longo (pelo menos 4 semanas) do que outras terapias (por exemplo, pelo menos uma semana para a liraglutida); portanto, os pacientes que recebem semaglutida têm uma duração de exposição ao tratamento mais longa em comparação com aqueles que recebem outras terapias.

A segurança da semaglutida em comparação com outras terapias farmacológicas é uma consideração importante, uma vez que muitas das outras terapias têm um perfil de eventos adversos que contribui para a sua baixa captação.

Fisiologicamente, os efeitos no alvo dos GLP-1RAs são aqueles que levam a uma redução nos níveis de glicose. Qualquer outro efeito pode ser considerado pleiotrópico, fora do alvo ou, no caso de ações indesejadas, efeitos adversos. Muitos dos efeitos de classe (adversos) são compartilhados entre os diferentes GLP-1RA, no entanto, ocorrem diferenças. Para a semaglutida, pode-se esperar um perfil de efeitos colaterais diferentes para a formulação oral versus a subcutânea. Além do óbvio – os comprimidos não induzem reações no local da injeção – pode-se sugerir que níveis portais mais elevados induzem mais distúrbios gastrointestinais. Além disso, com a dose oral máxima, os níveis plasmáticos são mais baixos em comparação com a dose subcutânea máxima (20 mg por via oral produz níveis plasmáticos de  $\sim 25$  nM, 1 mg por via subcutânea produz níveis plasmáticos de  $\sim 45$  nM. Vale a pena notar que não estão disponíveis dados que comparem o perfil farmacocinético de ambas as formulações. Nos tópicos seguintes, serão discutidas as reações adversas e discutiremos o risco de hipoglicemia, efeitos colaterais gastrointestinais, efeitos no sistema cardiovascular, lesão renal aguda, riscos de retinopatia diabética e alergias/reações no local da injeção

## Hipoglicemia

Dado que o objetivo da terapia com GLP-1RA é principalmente reduzir os níveis de glicose no sangue, é concebível que estes agentes possam causar hipoglicemia. No entanto, como se o GLP-1RA reduz principalmente a glicemia ao estimular a secreção de insulina dependente de glicose, a hipoglicemia é um problema pouco frequente. Além disso, a inibição da liberação de glucagon não ocorre em condições hipoglicêmicas. Para ilustrar: no estudo SUSTAIN 6, grupo de indivíduos randomizados para semaglutida 1 mg, 9% dos indivíduos que usaram uma sulfonilureia tiveram uma hipoglicemia grave ou confirmada pela glicemia, versus 2% naqueles que não usaram uma sulfonilureia. Da mesma forma, no SUSTAIN-3, a maioria dos eventos hipoglicêmicos foram relatados em indivíduos que receberam sulfonilureias concomitantemente em ambos os grupos de semaglutida 1,0 mg e exenatida ER 2,0 mg. Para semaglutida oral, a porcentagem de pacientes com hipoglicemia grave foi de 1,4% com semaglutida oral e 0,8% com placebo no PIONEER 6. Aqui, todos os eventos hipoglicêmicos graves ocorreram em pacientes que receberam terapia concomitante com insulina ou sulfonilureia no momento do evento. Os dados do mundo real relativos à hipoglicemia estão limitados a uma única coorte observacional do Canadá. Em 815 um que iniciaram a terapia com semaglutida e foram acompanhados por 6 meses, não houve alteração na hipoglicemia global relatada. Embora o grupo de usuários concomitantes de insulina também não tenha relatado nenhuma alteração na ocorrência de hipoglicemia, isso poderia

ter sido mitigado pela redução média de 10 a 20% na dosagem diária total de insulina. Os usuários de sulfonilureia não apresentaram aumento nos eventos de hipoglicemia.

Assim, o risco de hipoglicemia parece ser baixo com semaglutida subcutânea e oral isoladamente, mas o risco aumenta quando combinado com sulfonilureia e/ou terapia com insulina. Vários especialistas aconselham diminuir a dose de sulfonilureia e análogos de insulina de ação curta e baixa antes ou durante a titulação da terapia com GLP-1RA, para reduzir o risco de hipoglicemia (grave).

### **Efeitos adversos gastrointestinais (GI)**

Nos ensaios de fase 3, a semaglutida oral e subcutânea foi associada a distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, efeitos bem conhecidos desta classe de medicamentos. Quando comparado com placebo, a semaglutida subcutânea durante 30 semanas induziu náuseas em 11,4 a 20% dos pacientes tratados com semaglutida (placebo 3,3–8%), vômitos em 4 a 11,5% (placebo 2–3%) e diarreia em 4,5 a 11,3%. % (placebo 1,5–6%). É importante ressaltar que, para ambas as formulações, doses mais elevadas estão frequentemente associadas a efeitos adversos gastrointestinais mais frequentes. Por esta razão, recomenda-se um esquema de escalonamento de dose, começando com uma dose baixa (3 mg). Como um exemplo claro no estudo de fase 2 mencionado acima, 77% dos pacientes apresentaram efeitos adversos gastrointestinais quando um aumento rápido da dose de 2 semanas foi usado para atingir 40 mg, em comparação com 54% no grupo de aumento mais lento da dose de 8 semanas. Geralmente, as queixas gastrointestinais com semaglutida ocorrem nas primeiras 8–12 semanas de tratamento durante o aumento da dose [em contraste com, por exemplo, a liraglutida, onde ocorrem dentro de 2 semanas, e diminuem com o tempo. No geral, os efeitos adversos são de gravidade leve a moderada e muitas vezes autolimitados.

No entanto, as queixas gastrointestinais são a principal causa de descontinuação do medicamento relacionada a eventos adversos. Combinados, os dados dos ensaios clínicos e da prática clínica sugerem que aproximadamente 10% dos pacientes irão descontinuar a semaglutida devido a queixas gastrointestinais, o que pode ser um pouco maior em comparação com outros análogos do GLP-1.

Os mecanismos por trás das náuseas/vômitos e da diarreia não são completamente compreendidos. Para as náuseas, parece plausível uma relação com os efeitos inibidores do esvaziamento gástrico. No entanto, a náusea também ocorre em jejum e não está relacionada com medidas de velocidade de esvaziamento gástrico após a ingestão de refeições. Um efeito no sistema nervoso central foi sugerido, pois um estudo recente com exenatida modificada – com penetrância cerebral reduzida – mostrou menos vômitos em musaranhos almiscarados, apesar de manter os efeitos no controle da glicose. Para diarreia, faltam estudos. Num estudo, a diarreia osmótica ocorreu 8 horas após a infusão do peptídeo GLP-1, e foi demonstrado que os GLP-1RAs reduzem a captação intestinal de glicose e lipídios. Além disso, em pacientes com diabetes tipo 1, a liraglutida reduziu o tempo de trânsito no cólon. Assim, hipoteticamente, a semaglutida poderia induzir diarreia ao alterar a absorção de nutrientes ou a motilidade intestinal. Finalmente, embora as náuseas e os vômitos sejam talvez efeitos indesejados, também podem ser parcialmente responsáveis por aspectos da eficácia do medicamento, conforme indicado acima.

### **Efeitos Cardiovasculares**

Todos os GLP-1RAs aumentam a frequência cardíaca, e isso não é diferente para a semaglutida. No SUSTAIN 6, foi observado um aumento da frequência cardíaca corrigido por placebo de 2,75 batimentos por minuto (bpm) para semaglutida 0,5 mg e 3,2 bpm para a dosagem de 1,0 mg. Este aumento não foi associado a eventos cardíacos adversos.

Além disso, não foi observado aumento nos resultados cardiovasculares no SUSTAIN 6 e no PIONEER 6, o que é tranquilizador, dado o medo inicial de eventos cardíacos adversos com aumento da frequência cardíaca em repouso. Grandes estudos epidemiológicos descobriram que um aumento de 5 bpm está associado a um aumento de 17% na mortalidade. Não está



claro se esta associação é verdadeira para a aceleração da frequência cardíaca induzida por medicamentos. O agente bloqueador  $\alpha$  doxazosina aumenta a frequência cardíaca em aproximadamente 25% e está associado a um aumento na incidência de insuficiência cardíaca (em comparação com o agente diurético clortalidona). Em contraste, a redução da frequência cardíaca em aproximadamente 10 bpm usando o inibidor do canal engraçado cardíaco ivabradina não afetou a mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana estável. Neste ponto, está claro que os efeitos benéficos do GLP-1RA nos fatores de risco cardiovascular e na fisiologia superam o risco potencial do aumento associado da frequência cardíaca. A liraglutida está no mercado há 10 anos, mas a segurança cardiovascular além disso ainda não foi estudada.

A maioria dos novos medicamentos também é testada quanto ao seu efeito no intervalo QT, uma vez que o prolongamento do intervalo QT é um marcador de potencial fibrilação ventricular. Em comparação com o placebo, a semaglutida subcutânea não teve efeito nesta medida de ECG em voluntários saudáveis, com doses acima das utilizadas na prática diária.

### **Lesão Renal Aguda**

Relatos de casos iniciais sugeriram que o tratamento com GLP-1RA poderia causar lesão renal aguda (LRA) em alguns pacientes, sendo explicado pela desidratação causada por náuseas, vômitos e diarreia (ver acima). Além disso, muito recentemente foi demonstrado que o GLP-1RA, dulaglutida, diminuiu a ingestão de líquidos. Ademais, o GLP-1RA compromete potencialmente ainda mais a homeostase dos fluidos, aumentando a excreção renal de sódio. Combinados, isso pode induzir insuficiência renal, especialmente em pacientes frágeis ou naqueles que tomam medicamentos como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, antiinflamatórios não esteróides ou diuréticos.

Em contraste com os casos incidentais de LRA, existe principalmente um efeito benéfico nos resultados renais, provavelmente devido aos efeitos nos fatores de risco cardiovascular. Conforme revisado recentemente, os GLP-1RAs reduzem a progressão para macroalbuminúria e levam a reduções (sutis) no declínio da função renal. Numa análise post-hoc recente do SUSTAIN 6, a semaglutida foi associada a menos eventos de nefropatia, independentemente da pressão arterial basal. Assim, embora seja concebível, mas não estatisticamente confirmado, que a semaglutida possa causar IRA em pacientes selecionados, há muitas evidências de que reduz a nefropatia a longo prazo. Um ensaio renal dedicado (o estudo FLOW; NCT03819153) está em andamento, estudando os efeitos da semaglutida subcutânea nos resultados renais em pessoas com DM2 e doença renal crônica.

A maioria dos dados relatados nesta revisão são de ensaios clínicos de fase 3. Se todos esses dados podem ser extrapolados para a prática clínica permanece uma questão de debate. Além disso, as visitas e ligações frequentes durante um estudo poderiam melhorar a coerência do paciente. No entanto, as evidências do mundo real – quando disponíveis – não mostraram grandes diferenças, por exemplo, na taxa de hipoglicemia ou na descontinuação do medicamento.

## **5. Considerações Finais**

Em resumo, evidências de alta qualidade baseadas em estudos clínicos randomizados mostraram que a semaglutida 2,4 mg é uma terapia eficaz para controle de peso em conjunto com intervenções no estilo de vida para sobrepeso e obesidade em pessoas com e sem DM2. A semaglutida 2,4 mg foi comparada com comparadores ativos, incluindo orlistat e liraglutida, e demonstrou perda de peso eficaz na população total e em quase todas as subpopulações com tolerância à glicose. As terapias farmacológicas atuais para a obesidade têm baixas taxas de adesão devido à eficácia limitada, mas a semaglutida representa um tratamento novo e eficaz que pode atender a esta necessidade não atendida.

## Referências

- Andersen et al. (2021). A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs*, 81(9), 1003-1030.
- Araki et al. (2022). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in Japanese individuals with type 2 diabetes in the SUSTAIN 1, 2, 5 and 9 trials: post-hoc analysis. *Journal of diabetes investigation*, 13(12), 1971-1980.
- Araki et al. (2021). Efficacy and safety of oral semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: a post hoc subgroups analysis of the PIONEER 1,3, 4 and 8 trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(12), 2785-2794.
- Aroda et al. (2020). Impact of baseline characteristics and beta-cell function on the efficacy and safety of subcutaneous once-weekly semaglutide: a patient-level, pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, 22(3), 303-314.
- Berra et al. (2022). Real-world effectiveness of subcutaneous semaglutide in type 2 diabetes: a retrospective, cohort study (Sema-MiDiab01). *Frontiers in endocrinology*, 13, 109945.
- Chun & Butts (2020). Long-acting GLP-1RAs: an overview of efficacy, safety and their role in type 2 diabetes management. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*, 33, 3-18.
- De Souza et al. (2020). Efficacy and safety of semaglutide for type 2 by race and ethnicity: a post hoc analysis of the SUSTAIN trials. *J. clin. endocrinol. metab.*, 105(2).
- Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes*, 2019-2020. Clanad: editora científica. 2019.
- Fonseca K.P., & Rached C.D.A. (2019). Complicações Do Diabetes Mellitus. *International Journal of Health Management*, 1, 1-13.
- García de Lucas et al. (2022). Real-world use of once-weekly semaglutide in type 2 diabetes at an outpatient clinic in Spain. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 995646-995646.
- Hussain et al. (2020). Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 156.
- Janic et al. (2023). Efficacy, safety and patient satisfaction with oral semaglutide: first single-center clinical experience. *The Journal of international medical research*, 51(11), 3000605231211402.
- Kobalava Z. D., & Kokhan E. V. (2020). [Semaglutide for the Management of type 2 Diabetes: Clinical Evidence, Cardioprotective Effects, and Guidelines. *Kardiologija*, 60(9), 122-133.
- Lingvay et al. (2020). Cardiovascular outcomes, safety and tolerability with oral semaglutide: insights for managed care. *Am J Manag Care*, 26(16), S344-S355.
- Lopes et al. (2023). Gastrointestinal disorders potentially associated with semaglutide: an analysis from the Eudravigilance Database. *Expert opinion on drug safety*, 22(6), 455-461.
- Marzullo et al. (2022). Real-world evaluation of weekly subcutaneous treatment with semaglutide in a cohort of Italian diabetic patients. *J Endocrinol Invest*, 45(8), 1587-1598.
- Meier, J. J. (2021). Efficacy of semaglutide in a subcutaneous and an oral formulation. *Frontiers in endocrinology*, 12, 645617.
- Menzen et al. (2023). Real-world use of once-weekly semaglutide in type 2 diabetes: results from semaglutide real-world evidence (SURE) Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 131(4), 205-215.
- Ministério Da Saúde (2020). *Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030*. Secretaria de Vigilância em Saúde.
- Nascimento, P. S. (2018). *A célula Beta Pancreática na Diabetes*. 2018. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.
- Okamoto et al. (2021). 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 and metabolic disorders*, 20(2), 2121-2128.
- Pereira, M. F. V., & Figueiredo, A. M. A. (2017). A importância do diagnóstico da Diabetes Mellitus tipos 1 e 2 na infância. *SALUSVITA*, 36(2), 601-614, 2017.
- Pérez-Belmont. (2022). Efficacy and safety of semaglutide for the management of obese patients with type 2 diabetes and chronic heart failure in real-world clinical practice. *Frontiers in endocrinology*, 13, 851035.
- Pratley et al. (2021). Oral semaglutide reduces HbA(1c) and body weight in patients with type 2 diabetes regardless of background glucose-lowering medication: PIONEER subgroups analyses. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 12(4), 1099-1116.
- Rajamand et al. (2021). Real-world use of once-weekly semaglutide in type 2 diabetes: results from the SURE Denmark/Sweden multicentre, prospective, observational study. *Primary care diabetes*, 15(5), 871-878.
- Shu et al. (2022). Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: a pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system. *Frontiers in public health*, 10, 996179.
- Smits et al. (2021). Safety of semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 645563.

Seljas-Amigo et al. (2023). Differences in weight loss and safety between the glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a non-randomized multicenter study from the titration phase. *Prim Care Diabetes*, 17(4), 366-372.

Seljas-Amigo et al. (2022). Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL. *Farmacia Hospitalaria*, 46(6), 372-379.

Shabutdinova, O. R. et al. (2023). Semaglutide - effectiveness in weight loss and side effects when used according to studies by SUSTAIN, PIONEER, STEP]. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 69(3), 68-82.

Souza, A. S., Oliveira, G. S., & Alves, L. H. (2021). A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. *Cadernos da Fucamp*, 20(43).

Wajid et al. (2023). Efficacy and tolerability of semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: experience of a tertiary care hospital, Pakistan. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*, 16, 11795514231213568.

Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., et al. (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*, 384(11), 989-1002.

Wright et al. (2020). Clinical review of the efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes considered for injectable GLP-1 receptor agonist therapy or currently on insulin therapy. *Postgraduate medicine*, 132, 26-36.

Yale et al. (2021). Use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes in routine clinical practice: results from the SURE Canada multicentre, prospective, observational study. *Diabetes Obes Metab*, 23(10), 2269-2278.

Yamada et al. (2020). Dose-response, efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(5), 377-391.

Yamada et al. (2022). Effectiveness and safety of once-weekly semaglutide in japanese patients with type 2 diabetes in treatment intensification: a retrospective observational single-center study. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 13(10), 1779-1788.

Yamada et al. (2023). Retrospective analysis of the effectiveness of oral semaglutide in type 2 diabetes mellitus and its effect on cardiometabolic parameters in japanese clinical settings. *Journal of cardiovascular development and disease*, 10(4).