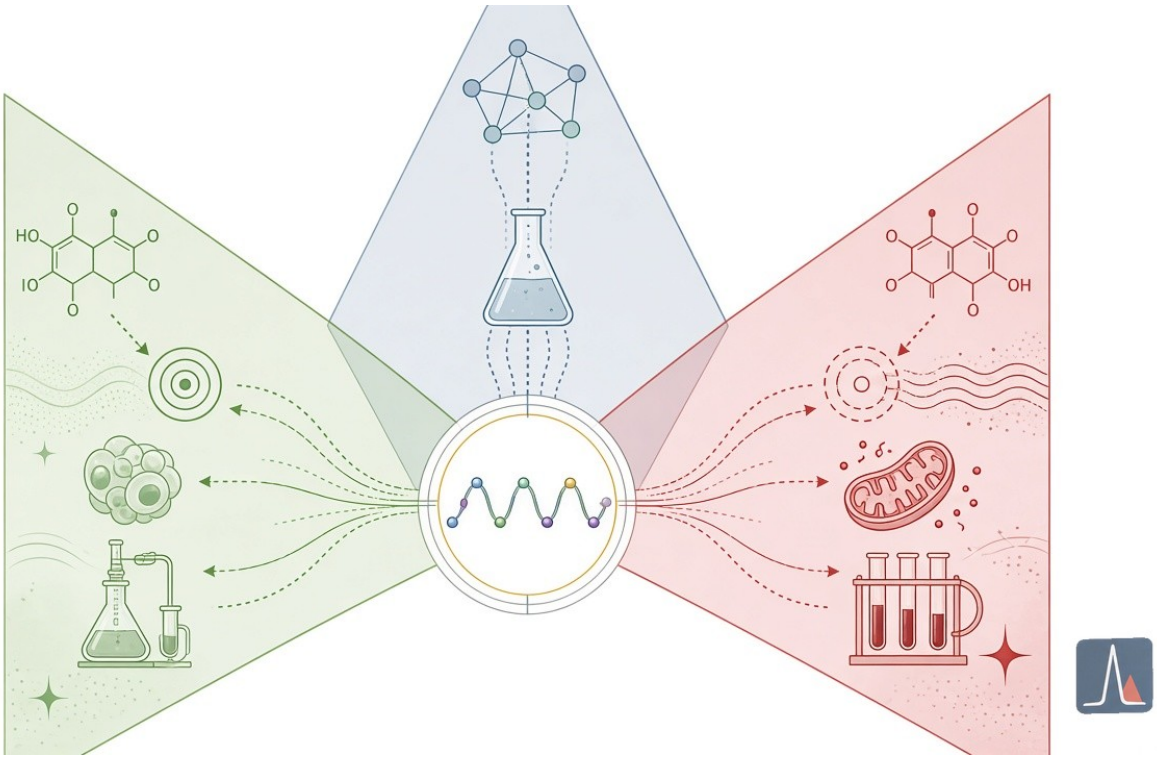
Resultados favoráveis e desfavoráveis sobre o semaglutido

2 de novembro de 2026

Ensaios aleatorizados e metanálises indicam que o semaglutido produz uma perda de peso significativa e benefícios cardiovasculares e renais em adultos com obesidade ou diabetes tipo 2, mas está também associado a taxas elevadas de acontecim



Resultados favoráveis e desfavoráveis sobre o semaglutido

Esta síntese pondera resultados clínicos favoráveis e desfavoráveis publicados sobre o semaglutido, sem recomendar a sua utilização. Relatar um ensaio em seres humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

O semaglutido foi extensamente avaliado em grandes programas clínicos aleatorizados quanto a resultados metabólicos, cardiovasculares e renais. Ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCT) e metanálises subsequentes até 2026 documentam reduções clinicamente significativas do peso corporal, da HbA1c, do perímetro da cintura, da pressão arterial e de marcadores inflamatórios, juntamente com reduções dos acontecimentos cardiovasculares adversos major (MACE) e de resultados renais em populações definidas. Ao mesmo tempo, estes estudos mostram de forma consistente taxas elevadas de acontecimentos adversos gastrointestinais que levam a uma maior descontinuação do tratamento, aumentos de perturbações relacionadas com a vesícula biliar e reduções da massa corporal magra que constituem 25–40 % do peso total perdido. A evidência relativa a resultados mais raros, como pancreatite, neoplasia da tiroide, acontecimentos neuropsiquiátricos e neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), é mista ou inconclusiva, com preocupações relativas às células C da tiroide derivadas

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

de roedores mantidas na rotulagem, enquanto os dados de RCT em seres humanos são, em grande medida, tranquilizadores quanto ao cancro do pâncreas e à suicidalidade. A certeza é frequentemente classificada como baixa a moderada devido à elevada heterogeneidade nas estimativas de perda de peso, ao patrocínio da indústria dos ensaios centrais, às populações selecionadas dos ensaios e aos dados limitados a longo prazo sobre função ou após a descontinuação. !Diagrama abstrato tripartido que separa resultados clínicos favoráveis, nulos e desfavoráveis sobre o semaglutido Diagrama abstrato que separa resultados relatados favoráveis (proteção metabólica, cardiovascular e renal), nulos/mistos e desfavoráveis (gastrointestinais, vesícula biliar, massa magra) sobre o semaglutido.

Resultados clínicos favoráveis de ensaios aleatorizados e metanálises

Várias metanálises de 2024–2026 de RCT em adultos com excesso de peso ou obesidade sem diabetes (tipicamente 7–10 ensaios, n ≈ 5 400–7 100) relatam uma variação percentual média do peso corporal de aproximadamente −12,3 % (DMP −12,29 %, IC 95 % −13,38 a −11,20), uma perda absoluta de peso de −12,7 kg, uma redução do IMC de −4,55 kg/m² e uma redução do perímetro da cintura de −9,4 cm em comparação com o placebo. As proporções que atingem perdas de peso ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% e ≥ 20% são substancialmente mais elevadas com o semaglutido. Estes efeitos acompanham-se de alterações favoráveis da HbA1c, da glicose plasmática em jejum, da pressão arterial sistólica, dos triglicéridos e da proteína C reativa de alta sensibilidade. A certeza relativamente ao resultado primário de perda de peso é classificada como baixa em algumas sínteses devido a uma heterogeneidade estatística substancial (I^2 77–88 %). 1 2

Em participantes com doença cardiovascular estabelecida e excesso de peso ou obesidade, mas sem diabetes, o ensaio SELECT (n = 17 604) demonstrou uma redução relativa de 20 % no MACE de 3 pontos (HR 0,80, IC 95 % 0,72–0,90) com semaglutido 2,4 mg em comparação com o placebo, ao longo de um seguimento mediano de aproximadamente 40 meses. Os benefícios foram consistentes entre categorias de IMC e pareceram, pelo menos em parte, independentes da magnitude da perda de peso. Metanálises que agrupam o SELECT com outros dados de agonistas do recetor do GLP-1 relatam reduções do risco relativo de aproximadamente 22 % para o MACE, 26 % para a mortalidade cardiovascular e tendências para uma menor mortalidade por todas as causas. As taxas de acontecimentos adversos graves foram numericamente mais baixas com o semaglutido no SELECT (33,4 % vs 36,4 %). 3

O ensaio FLOW e metanálises cardiorrenais relacionadas na diabetes tipo 2 com doença renal crónica indicam reduções relativas de aproximadamente 20–24 % nos acontecimentos renais adversos major e um declínio mais lento da TFGe. Foram também relatados benefícios histológicos na esteato-hepatite associada a disfunção metabólica (MASH), com taxas mais elevadas de resolução da esteato-hepatite sem agravamento da fibrose (RR ≈ 2,0 em dados agrupados de GLP-1). As pontuações de qualidade de vida e de função física melhoraram em vários ensaios de obesidade e de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Estes sinais de proteção cardiometabólica e de órgãos representam os resultados favoráveis mais consistentes em RCT de grande escala. !Esquema que separa resultados cardiometabólicos favoráveis de resultados desfavoráveis de tolerabilidade Representação esquemática do equilíbrio entre resultados favoráveis de proteção cardiometabólica e de órgãos e sinais

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

desfavoráveis gastrointestinais e de composição corporal.

Resultados desfavoráveis de tolerabilidade, segurança e composição corporal

As perturbações gastrointestinais são os acontecimentos adversos predominantes. As metanálises mostram de forma consistente uma incidência mais elevada de náuseas (RR 3), vómitos (RR 4), diarreia (RR 1,8–2,1) e obstipação em comparação com o placebo. As taxas agregadas de qualquer acontecimento adverso atingem 90 % com o semaglutido versus 85 % com o placebo; a descontinuação devido a acontecimentos adversos é aproximadamente duplicada (RR 1,86, IC 95 % 1,41–2,45). A maioria dos acontecimentos é ligeira a moderada e ocorre durante o escalonamento da dose, mas continua a ser o principal fator de descontinuação do tratamento tanto nos RCT (6–17 % em estudos de longo prazo) como em dados do mundo real. 1 4

Os acontecimentos da vesícula biliar e das vias biliares aumentam de forma reprodutível (RR de metanálise 1,37 em 76 RCT; colelitíase RR 2 em ensaios de perda de peso), atribuídos à perda rápida de peso e a efeitos mediados pelo GLP-1 na motilidade da vesícula biliar. As bases de dados de farmacovigilância contêm também sinais de gastroparesia, íleo e obstrução intestinal, que levaram a atualizações da rotulagem; os riscos absolutos permanecem baixos, mas são mais elevados do que com alguns comparadores.

Dados de composição corporal de subestudos de DXA e de metanálises de 2026 de ensaios de fase 3 indicam que a perda de massa corporal magra representa 25–40 % do peso total perdido (reduções absolutas da massa magra de 2,5–4,4 kg versus placebo nas doses para a obesidade, em algumas análises). Embora a proporção de perda de massa magra versus gordura seja comparável à de outras intervenções de défice calórico, a redução absoluta da massa magra, combinada com avaliações funcionais ou de força concomitantes limitadas na maioria dos ensaios, suscitou questões sobre o risco de sarcopenia, em particular em adultos mais velhos ou naqueles com baixa massa muscular basal. A certeza destes resultados de composição corporal é classificada como muito baixa devido à heterogeneidade, às pequenas dimensões amostrais dos subestudos e às definições variáveis de massa magra. Foram também observadas, em algumas extensões, reduções da densidade mineral óssea na anca e na coluna e aumentos de marcadores de reabsorção. !Diagrama abstrato de três grupos de categorias de resultados relatados para o semaglutido Diagrama abstrato de três grupos que ilustra resultados clínicos relatados favoráveis, nulos/mistos e desfavoráveis.

A recuperação de peso após a descontinuação é substancial. Nas extensões dos ensaios STEP, os participantes recuperaram aproximadamente dois terços do peso perdido no prazo de um ano sem tratamento, com reversão das melhorias cardiometabólicas. Este padrão sublinha que os benefícios observados nos RCT dependem da administração continuada.

Resultados relatados nulos, mistos ou inconclusivos

Grandes programas de resultados cardiovasculares (SELECT, SUSTAIN 6) e metanálises de 2026 não demonstraram aumentos consistentes de pancreatite, cancro do pâncreas ou carcinoma medular da tiroide em seres humanos, apesar dos dados de tumores das células C em roedores que motivaram uma advertência em caixa. As estimativas para o cancro da tiroide são

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

imprecisas (algumas metanálises observacionais relatam OR 1,4–1,5; as maiores metanálises derivadas de RCT são compatíveis com ausência de efeito). As taxas de acontecimentos adversos graves são frequentemente semelhantes ou numericamente mais baixas com o semaglutido em populações de risco cardiovascular.

Os resultados neuropsiquiátricos não mostram um aumento claro de ideação suicida, depressão ou autoagressão em RCT agrupados e no SELECT (taxas de acontecimentos equilibradas ou mais baixas); revisões regulamentares em 2025–2026 não encontraram uma ligação causal, apesar de sinais de notificação espontânea. Na doença de Alzheimer precoce, os ensaios de fase 3 EVOKE e EVOKE+ (semaglutido oral, n 3 800, 104 semanas) não cumpriram o critério de avaliação primário cognitivo/funcional (sem diferença significativa na CDR-SB), apesar de melhorias de biomarcadores de inflamação e de patologia da tau. A redução do acidente vascular cerebral foi inconsistente ou não significativa em algumas metanálises cardiovasculares. Os efeitos sobre certas frações lipídicas e sobre a pressão arterial diastólica são modestos ou heterogéneos entre subpopulações. !Diagrama abstrato de três zonas com código de cores dos resultados clínicos do semaglutido Diagrama abstrato de três zonas com código de cores que separa resultados relatados favoráveis, nulos e desfavoráveis.

O agravamento da retinopatia foi observado num ensaio precoce de resultados cardiovasculares na diabetes tipo 2 (SUSTAIN 6), provavelmente relacionado com a melhoria glicémica rápida; os dados subsequentes têm sido mistos. Surgiram sinais de NAION em coortes observacionais (HR 2 em algumas populações com diabetes), o que motivou atualizações da rotulagem, mas o risco absoluto permanece muito baixo (1/7 000–10 000 doentes-ano) e falta confirmação em RCT.

Sínteses de evidência, limitações recorrentes e contexto de catálogo

Revisões sistemáticas e metanálises publicadas em 2024–2026 confirmam uma perda de peso clinicamente significativa e melhorias cardiometabólicas, com certeza moderada a elevada para os critérios de eficácia em populações selecionadas, mas classificam a evidência sobre segurança, composição corporal e durabilidade como de menor certeza devido à heterogeneidade (I^2 frequentemente >70 %), à duração variável dos ensaios, ao financiamento pela indústria dos estudos centrais, à exclusão de participantes com antecedentes psiquiátricos significativos em muitos protocolos e aos dados limitados de comparação direta ou a longo prazo (>4–5 anos) em populações gerais. A farmacovigilância pós-comercialização fornece sinais de acontecimentos raros, mas está sujeita a viés de notificação e a confundimento pela indicação.

Os aumentos absolutos do risco de acontecimentos gastrointestinais e da vesícula biliar são clinicamente relevantes para a adesão, enquanto os riscos absolutos de pancreatite, neoplasia da tiroide ou NAION parecem pequenos em indivíduos com baixo risco basal. Os benefícios sobre resultados cardiovasculares e renais duros são mais pronunciados em participantes com doença estabelecida ou risco elevado; a generalização a contextos de investigação laboratorial mais jovens e de menor risco, ou à utilização no mundo real sem adesão, é incerta. A recuperação de peso e a reversão dos ganhos metabólicos após a cessação evidenciam a natureza crónica do tratamento necessário para manter os efeitos.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

Para investigadores de laboratório, estes resultados sublinham a importância de controlos rigorosos, de modelos animais ou in vitro adequados e da consciência das lacunas de translação entre coortes selecionadas de RCT e populações mais amplas. Sínteses em curso continuam a precisar o perfil risco–benefício, em particular no que respeita à qualidade da composição corporal, aos resultados funcionais, à saúde óssea e à segurança comparativa com agonistas duplos e triplos. Todos os materiais fornecidos pela Rierink Compounds destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos.

Fontes

• Metanálise de 2026 de semaglutido versus placebo no excesso de peso ou obesidade sem diabetes (Journal of Diabetes & Metabolic Disorders). https://link.springer.com/article/10.1007/s40200-026-02108-x
• Lincoff AM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes (SELECT). Nature Medicine / família NEJM, atualizações de 2023–2024. https://www.nature.com/articles/s41591-024-02996-7
• FLOW, STEP, SUSTAIN e metanálises agrupadas sobre resultados cardiorrenais, MASH e de segurança (The Lancet, NEJM, Diabetologia, 2021–2026).
• Metanálises de rede de DXA e de composição corporal de 2026 (Metabolism, BMC Endocrine Disorders).
• Ensaios de fase 3 de doença de Alzheimer EVOKE/EVOKE+ (2025–2026).
• Revisões regulamentares (FDA, EMA/PRAC) sobre sinais neuropsiquiátricos, da tiroide e de NAION (2025–2026).

Literatura primária adicional disponível através do PubMed e do Europe PMC (termos de pesquisa: semaglutide SELECT FLOW STEP meta-analysis 2024–2026). Todas as afirmações provêm de artigos com DOI ou PMID identificáveis; as afirmações não citáveis foram omitidas.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.