Relatos publicados sobre a semaglutida

28 de outubro de 2026

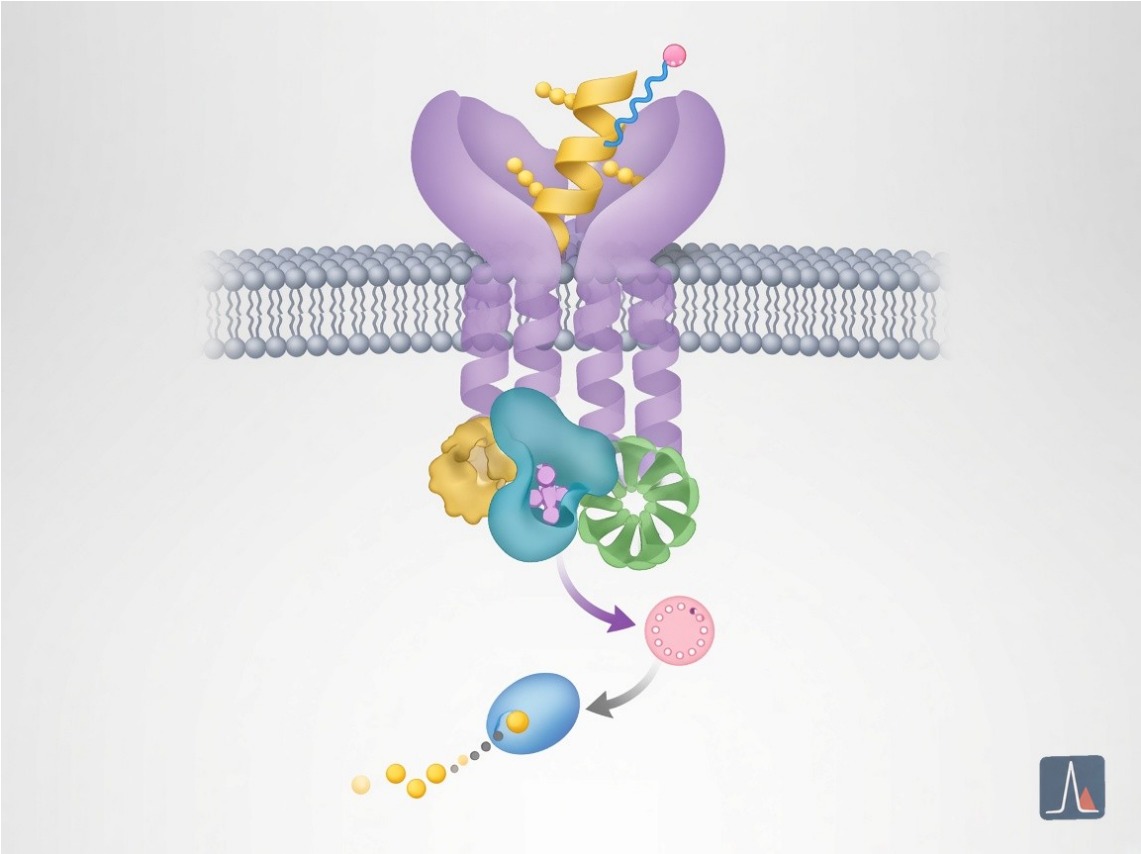
Os relatos publicados caracterizam a semaglutida como um agonista do recetor GLP-1 de ação prolongada, com dados extensos de ensaios aleatorizados que mostram uma redução de peso de 10–15%, melhoria glicémica e benefícios cardiovasculares e

Os relatos publicados caracterizam a semaglutida como um agonista acilado do recetor GLP-1 (GLP-1RA) de ação prolongada, concebido com uma substituição por ácido aminoisobutírico (Aib) na posição 8 para resistência à DPP-4, arginina na posição 34 e acilação na Lys26 com um diácido C18 através de um espaçador γ-glutamil-2×(2-aminoetoxi)etoxiacetilo, para ligação de elevada afinidade à albumina e uma semivida de aproximadamente 1 semana. Uma literatura extensa, desde estudos mecanísticos fundacionais e modelos pré-clínicos até, em particular, programas de ensaios clínicos aleatorizados de grande escala (SUSTAIN para a diabetes tipo 2 [T2D], PIONEER para a formulação oral, STEP para a obesidade, SELECT para resultados cardiovasculares em pessoas sem diabetes e FLOW para resultados renais), documenta reduções clinicamente significativas da HbA1c, do peso corporal (tipicamente 10–17% com 2,4 mg semanais por via subcutânea nos ensaios de obesidade, superiores com regimes de 7,2 mg), do perímetro da cintura, da pressão arterial e dos lípidos, bem como dos eventos cardiovasculares adversos major (MACE), juntamente com melhorias dos sintomas de insuficiência cardíaca, da função renal e da histologia da esteato-hepatite associada a disfunção metabólica (MASH). Os eventos adversos gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarreia, obstipação) constituem a principal limitação de tolerabilidade e a principal razão de descontinuação. Revisões sistemáticas e meta-análises até 2026 confirmam evidência de elevada certeza para a perda de peso durante o tratamento e o benefício cardiometabólico nas populações indicadas, mas assinalam o patrocínio da indústria nos ensaios pivotais, efeitos variáveis sobre a massa magra, um reganho substancial de peso após a descontinuação e a necessidade de dados mais longos do mundo real. Estes registos referem-se exclusivamente a formulações farmacêuticas aprovadas (Ozempic, Wegovy, Rybelsus) estudadas sob supervisão médica e não estabelecem nem avalizam a utilização de material de grau de investigação do catálogo. A apresentação de dados de ensaios em seres humanos neste briefing não constitui orientação para administrar o material de investigação a pessoas ou animais.

Identidade química e contexto de catálogo

A Semaglutida ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, massa monoisotópica ≈ 4113,6 Da) é um análogo sintético de 31 aminoácidos do GLP-1 humano (7–37). No catálogo Rierink é fornecida estritamente para investigação laboratorial. Distingue-se quimicamente do GLP-1 nativo pela substituição Aib^{8}, que bloqueia a clivagem pela DPP-4, e pela cadeia lipídica lateral, que prolonga a circulação através da ligação reversível à albumina. Entradas relacionadas do catálogo incluem a liraglutida, a dulaglutida, a tirzepatida e misturas de cagrilintida + semaglutida. Toda a evidência clínica indexada refere-se a formas farmacêuticas fabricadas em GMP e aprovadas por autoridades reguladoras; não existem estudos revistos por pares que caracterizem frascos de investigação extemporâneos para administração em seres humanos ou animais.

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.



Esquema in vitro da interação da semaglutida com o recetor GLP-1 e da sinalização de AMPc a jusante.

Descoberta fundacional, farmacologia do recetor e estudos mecanísticos in vitro (artigos in_vitro e de método, anos 1980–2020)

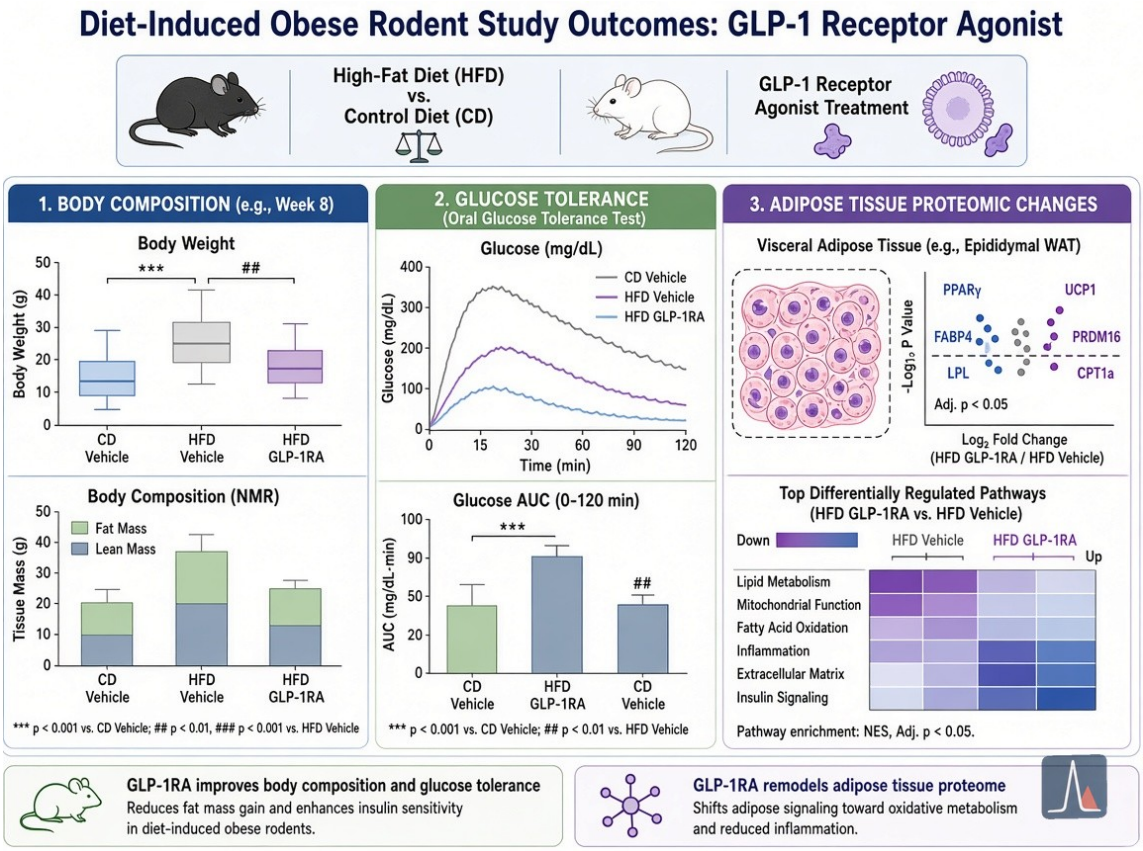
O GLP-1 foi identificado nos anos 1980 como uma hormona incretina que estimula a secreção de insulina de forma dependente da glicose e suprime o glucagão. O trabalho de conceção racional que culminou no artigo de 2015 do Journal of Medicinal Chemistry de Lau et al. avaliou o comprimento da cadeia de ácido gordo, o local de ligação e a química do ligante para otimizar a afinidade pela albumina, mantendo a potência no GLP-1R. A semaglutida apresenta afinidade subnanomolar pelo GLP-1R humano, acumulação robusta de AMPc acoplada a Gs e sinalização a jusante de PKA/CREB em sistemas celulares recombinantes e ilhéus isolados. Estruturas de crio-ME e cristalográficas (por exemplo, PDB 4ZGM e complexos subsequentes) ilustram como a hélice N-terminal se insere na bolsa ortostérica transmembranar, enquanto a região C-terminal interage com o domínio extracelular; a cadeia lipídica flexível aumenta a estabilidade sem perturbar a ativação do recetor. Estudos in vitro demonstram ainda inibição da libertação de glucagão pelas células alfa, abrandamento da motilidade gástrica em preparações de banho de órgãos e efeitos diretos em culturas neuronais da área postrema e do núcleo do trato solitário. Artigos mecanísticos recentes de 2026 delimitam as vias Gs/AMPc e Gq/cálcio nos neurónios GLP1R do rombencéfalo como críticas para a supressão do apetite.

Modelos animais pré-clínicos de disfunção metabólica, regulação

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.

do apetite e proteção de órgãos (artigos em animais, anos 2010–2026)

Ratinhos e ratos com obesidade induzida pela dieta (DIO), ratinhos diabéticos db/db e modelos de primatas não humanos mostram de forma consistente reduções da ingestão alimentar dependentes da dose, mediadas por neurónios que expressam GLP1R na área postrema e no núcleo do trato solitário, conduzindo a uma perda de peso corporal de 15–30% (sobretudo massa gorda), a uma redução da glicemia em jejum, a uma melhoria da tolerância à glicose e a uma redução da esteatose hepática. Análises proteómicas do tecido adiposo branco epididimário revelam uma regulação negativa de proteínas lipogénicas (CD36, FABP5, ACSL, PLIN2, LPL) e a modulação das vias de captação, armazenamento e lipólise dos lípidos. É referida proteção cardiorrenal em modelos de isquemia-reperfusão, nefrectomia unilateral e nefropatia diabética, com diminuição da inflamação, da fibrose e da albuminúria. Um estudo de 2026 na Nature Metabolism, com fotometria de fibras e knockouts condicionais, estabeleceu que a sinalização de AMPc nos neurónios AP^Glp1r é necessária e suficiente para a perda de peso induzida pela semaglutida; a perturbação de Gs ou a inibição da PDE4 modulou a magnitude do efeito. Estudos em roedores identificaram também hiperplasia das células C da tiroide com exposições elevadas, o que motivou vigilância clínica, embora a translação para seres humanos permaneça incerta. Estes modelos conferem plausibilidade mecanística aos sinais humanos de perda de peso e de proteção de órgãos, mas não predizem a posologia nem a segurança em seres humanos.



Representação esquemática dos achados em modelos animais pré-clínicos sobre perda de peso e parâmetros metabólicos.

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.

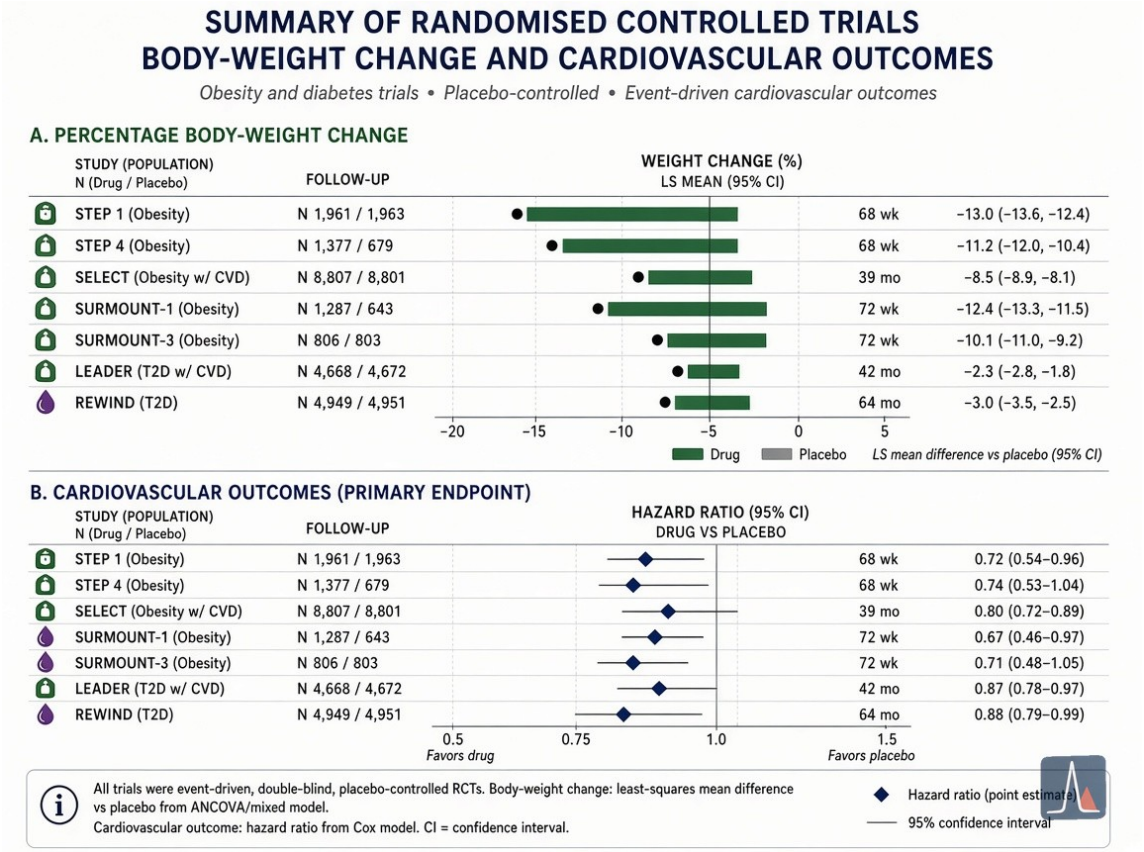
Ensaios aleatorizados pivotais na diabetes tipo 2 (programas SUSTAIN e PIONEER, artigos clínicos, 2016–2022)

A série SUSTAIN (dez ensaios de fase 3, >9 000 participantes) e o programa paralelo PIONEER de semaglutida oral demonstraram uma redução superior da HbA1c (diferença estimada de tratamento de –1,0 a –1,8 pontos percentuais em relação a placebo, sitagliptina, liraglutida, dulaglutida ou insulina basal) e uma perda de peso ajustada ao placebo de 3–6 kg com 0,5–1,0 mg semanais por via subcutânea ou doses orais de 7–14 mg. O SUSTAIN 6 (n=3 297, T2D de elevado risco cardiovascular) cumpriu o seu critério primário de segurança cardiovascular e mostrou uma redução relativa de 26% no MACE de 3 pontos (HR 0,74; IC 95% 0,58–0,95), impulsionada sobretudo por menos acidentes vasculares cerebrais não fatais. Os eventos gastrointestinais ocorreram em 30–50% durante a escalada da dose, mas foram na sua maioria ligeiros a moderados e transitórios. Estes ensaios estabeleceram a semaglutida como um agente eficaz na redução da glicose e do peso na T2D, confirmando ao mesmo tempo a segurança cardiovascular. 1 2

Ensaios aleatorizados de grande escala para obesidade e resultados cardiovasculares e renais (programas STEP, SELECT e FLOW, artigos clínicos, 2021–2026)

O programa STEP (STEP 1–5, 8, TEENS, UP) aleatorizou adultos com IMC ≥ 30 (ou ≥ 27 com comorbilidades) para 2,4 mg semanais de semaglutida subcutânea ou placebo, mais intervenção no estilo de vida. O STEP 1 relatou uma variação média do peso de –14,9% às 68 semanas, face a –2,4% com placebo; >50% dos participantes alcançaram uma perda ≥ 15%. Dados de dose mais elevada (7,2 mg) das extensões STEP UP atingiram aproximadamente 18–20% de perda. Os marcadores cardiometabólicos (perímetro da cintura, pressão arterial, lípidos, PCR, enzimas hepáticas) melhoraram de forma proporcional. O STEP 4 demonstrou um rápido reganho de peso após a suspensão, sublinhando a necessidade de terapêutica continuada. O ensaio SELECT (n=17 604, excesso de peso ou obesidade mais doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes) mostrou uma redução de 20% no MACE de 3 pontos (HR 0,80; IC 95% 0,72–0,90) ao longo de cerca de 40 meses, com uma perda de peso sustentada de cerca de 9–10% às 208 semanas. O FLOW (T2D mais doença renal crónica) cumpriu o seu critério composto renal primário (HR 0,76). Os ensaios STEP-HFpEF relataram melhoria das pontuações do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, da distância percorrida em 6 minutos e redução do NT-proBNP. Os eventos adversos gastrointestinais foram mais frequentes do que com placebo (razão de risco cerca de 1,5–2,0), mas diminuíram após a escalada da dose; as taxas de descontinuação variaram entre 5 e 16%. Uma meta-análise de 2026 de dados de DXA indicou que, embora ocorra perda de massa magra (DM agrupada de –2,5 kg entre ensaios), predomina a redução da massa gorda, com certeza muito baixa quanto ao significado clínico da componente magra. 3 4 5

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.

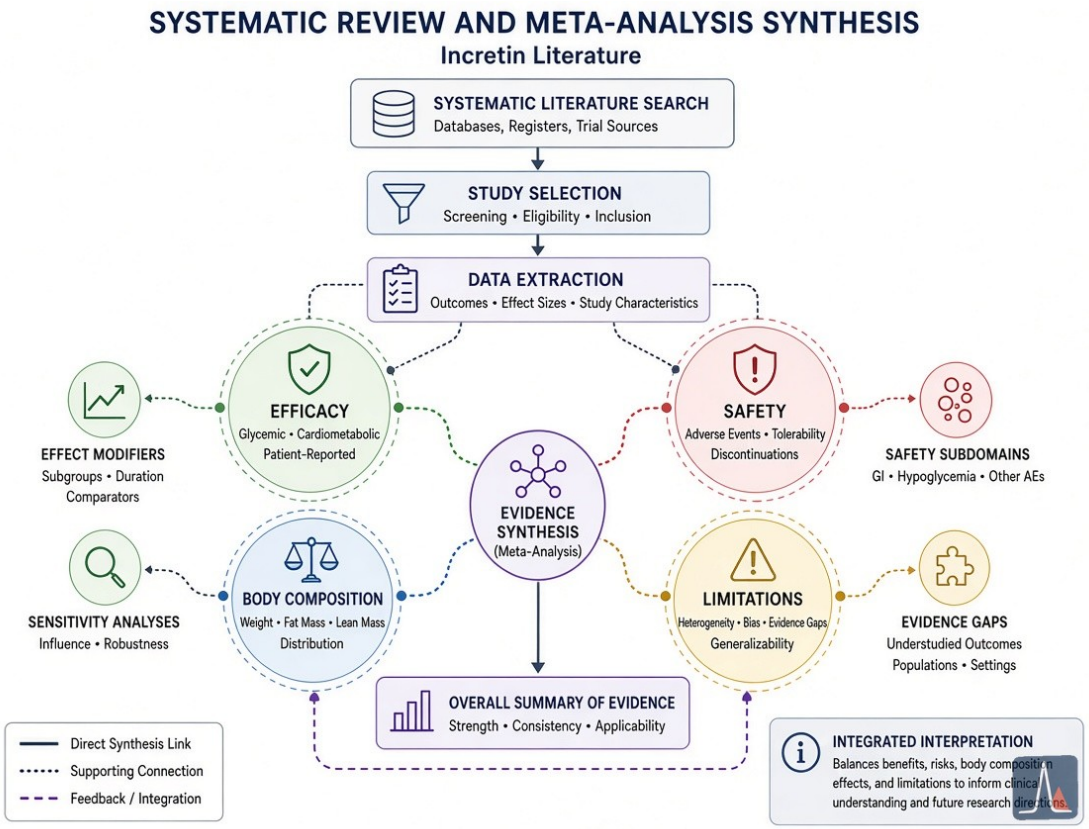


Síntese ilustrativa dos achados de perda de peso e cardiovasculares dos programas de ensaios STEP e SELECT.

Perfil de segurança, composição corporal, efeitos após a descontinuação e relatos clínicos mais amplos (artigos de segurança agrupada, observacionais e de ECR exploratórios, 2018–2026)

Em todos os programas, os eventos adversos dominantes são gastrointestinais e dependentes da dose durante a escalada. As perturbações relacionadas com a vesícula biliar e aumentos ligeiros das enzimas pancreáticas ocorrem com maior frequência do que com placebo, mas grandes meta-análises até 2026 não confirmaram um risco acrescido de pancreatite ou de cancro do pâncreas (OR 0,25 para cancro do pâncreas, IC 95% 0,03–2,24; OR 2,04 para cancro da tiroide, IC 95% 0,33–12,61). Os achados em células C da tiroide de roedores motivaram um aviso em caixa cuja relevância humana é considerada baixa. Registos do mundo real e coortes observacionais corroboram a redução do risco cardiovascular, mas relatam menor adesão e maior descontinuação do que nos ensaios. Estudos pós-descontinuação mostram que aproximadamente 50–67% do peso perdido é recuperado no prazo de 6–12 meses. Relatos exploratórios incluem resolução histológica da MASH, melhoria dos sintomas na ICFEp e possíveis sinais na subida de peso induzida por antipsicóticos e na redução do craving; estes exigem ensaios confirmatórios. Uma meta-análise de 2026 em doentes com esquizofrenia sob antipsicóticos concluiu que a semaglutida produziu a maior redução de peso entre os GLP-1RA examinados. 6 7

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.

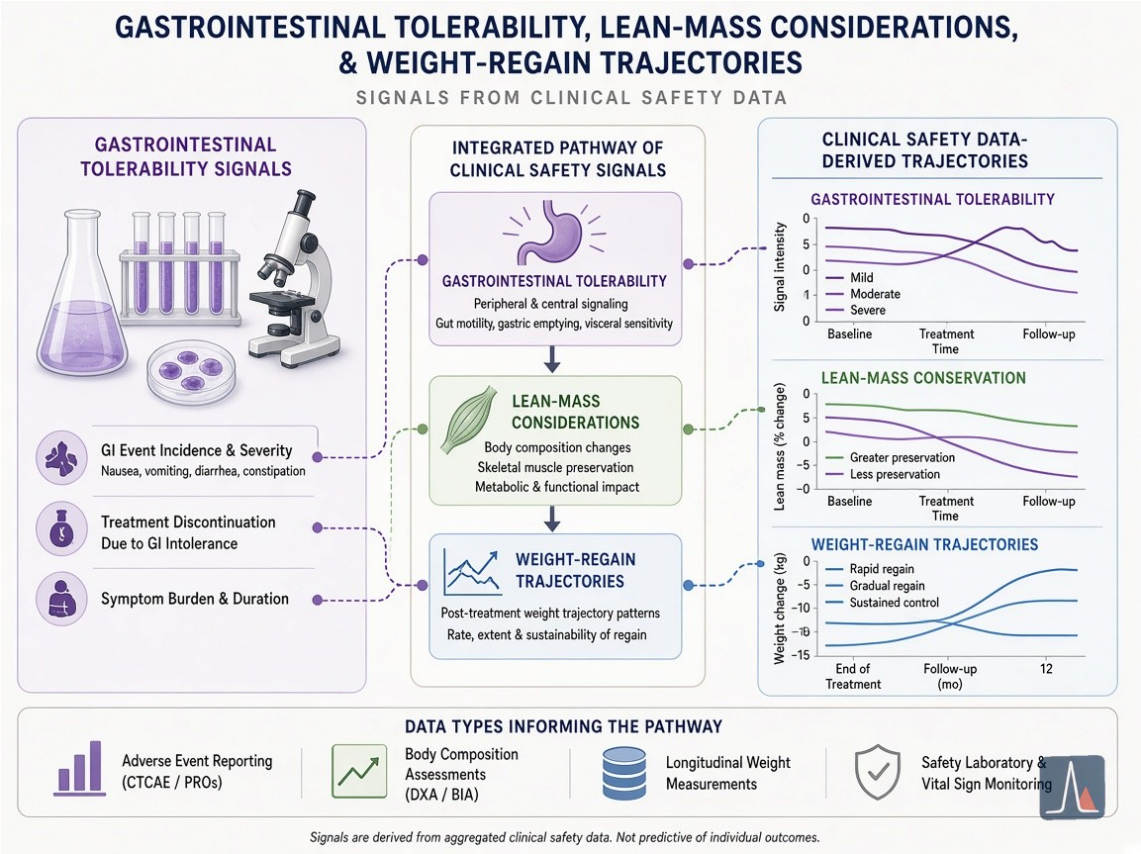


Visão conceptual dos achados de revisões sistemáticas e meta-análises sobre a semaglutida.

Revisões sistemáticas, meta-análises, sínteses de evidência e contexto regulatório (artigos de revisão e de meta-análise, 2020–2026)

Mais de 50 revisões sistemáticas e meta-análises em rede publicadas entre 2020 e 2026 sintetizam dados de >40 000 participantes. As estimativas agrupadas confirmam uma perda média de peso de 10–15% com 2,4 mg de semaglutida subcutânea (evidência de elevada certeza), uma redução da HbA1c de 1,0–1,5%, uma descida da pressão arterial sistólica de 3–5 mmHg e reduções relativas de 14–26% do MACE e do risco renal. A tirzepatida mostra uma perda de peso modestamente superior em comparações em rede frente a frente. Revisões Cochrane e de tipo umbrella classificam a evidência de perda de peso durante o tratamento e de benefício cardiometabólico como elevada, mas rebaixam os resultados duros a longo prazo devido ao financiamento da indústria, ao atrito e à heterogeneidade. As aprovações regulatórias (FDA em 2017 para a T2D e em 2021 para a gestão crónica do peso e a redução do risco CV; equivalentes da EMA) incorporam estes dados com recomendações de escalada gradual da dose para atenuar a intolerância gastrointestinal, contraindicação em caso de história pessoal ou familiar de carcinoma medular da tiroide ou de síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2, e vigilância de pancreatite e doença da vesícula biliar. Sínteses de evidência do mundo real até 2026 assinalam taxas de persistência inferiores às dos ensaios. 8 9

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.



Esquema dos temas recorrentes de segurança, tolerabilidade e limitações pós-tratamento.

Contexto da evidência e limitações recorrentes

A literatura publicada sobre a semaglutida está entre as mais robustas de qualquer terapêutica baseada em incretinas, assente em ensaios aleatorizados controlados de grande dimensão, longa duração e orientados por eventos, que fizeram o campo avançar de critérios de substituição para resultados clínicos duros, incluindo MACE, compostos renais e sintomas de insuficiência cardíaca. Estudos pré-clínicos de mapeamento neuronal e de sinalização fornecem um suporte mecanístico coerente para a supressão central do apetite e para os efeitos metabólicos periféricos. Ainda assim, as limitações recorrentes incluem o patrocínio predominante pelo fabricante das formulações aprovadas, a sub-representação de certos grupos étnicos e estratos socioeconómicos, taxas elevadas de descontinuação gastrointestinal (5–16% nos ensaios, superiores na prática), questões quanto ao significado funcional das reduções modestas de massa magra observadas por DXA (certeza muito baixa nas meta-análises de 2026), um reganho rápido e substancial de peso após a cessação, barreiras de custo e de adesão em contextos do mundo real, e a ausência de dados não industriais a longo prazo (>5 anos) em populações amplas. Não existem relatos publicados que validem a identidade química, a estabilidade ou a atividade biológica da semaglutida de grau de investigação fornecida para experimentação laboratorial quando utilizada fora do fabrico farmacêutico controlado e das condições de ensaio clínico. Ensaios em curso em 2026–2027 continuam a precisar o seu papel em indicações adicionais, como doença neurodegenerativa, adição e regimes de associação com agentes como a cagrilintida ou a retatrutida. Todas as conclusões de benefício–risco clínico na literatura referem-se exclusivamente a medicamentos

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.

farmacêuticos aprovados utilizados sob supervisão médica.

Fontes

• Lau J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
• Wilding JPH, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021. PMID: 33567185 (STEP 1).
• Lincoff AM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 (SELECT).
• Effectiveness and safety of semaglutide in overweight/obese adults with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Res Med Sci. 2024. doi:10.4103/jrms.jrms_693_23. PMID: 39629036. 5
• Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2023. doi:10.1016/j.dsx.2023.102895. 6
• DXA-measured lean and fat mass differences with incretin-based therapy versus comparators: a meta-analysis of phase 3 trials. BMC Endocr Disord. 2026. doi:10.1186/s12902-026-02679-z. 4
• Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. Diabetes Obes Metab. 2024. doi:10.1111/dom.15386. 3
• Semaglutide drives weight loss through cAMP-dependent mechanisms in GLP1R-expressing hindbrain neurons. Nat Metab. 2026. doi:10.1038/s42255-026-01534-8. 10
• Cochrane review on semaglutide for weight loss. 2025 (high-certainty evidence for ~11% weight loss). 8
• Additional 2025–2026 meta-analyses on oral semaglutide CV outcomes, body composition, and schizophrenia populations (various journals).

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.