



## Diabetes tipo 2: contexto fisiopatológico e atualização terapêutica com o uso da semaglutida

Type 2 diabetes: pathophysiological context and therapeutic update with the use of semaglutide

Diabetes tipo 2: contexto fisiopatológico y actualización terapéutica con el uso de semaglutida

Welton Gomes de Paula<sup>1</sup>, Rodrigo Braga Pacheco<sup>1</sup>, Clara Oliveira Noronha Neves<sup>1</sup>, Gabriel Tiago Ligório<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Discutir o uso da semaglutida em pacientes com DM2, analisando o benefício de sua adesão terapêutica. **Revisão bibliográfica:** A alta incidência do diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) alerta para a necessidade do desenvolvimento de terapias diversas, a exemplo da semaglutida, para o manejo clínico adequado a esses pacientes. O desenvolvimento do DM2 leva a uma disfunção metabólica, complicações microvasculares e macrovasculares. Neste contexto, evidencia-se o uso da semaglutida (por via oral ou subcutânea), um composto incretinomimético, com 94% de similaridade ao hormônio GLP-1. Mediante a testes clínicos realizados por diversos estudos, este fármaco apresentou resultados promissores levando a uma diminuição média de 0,9% da HbA1c, queda média de 4,3 kg, além de apresentar baixo risco hipoglicêmico e auxiliar no manejo do peso corporal. **Considerações finais:** Dado os riscos de complicações associados ao DM2 e a sua progressiva incidência populacional é de extrema relevância o conhecimento acerca do uso de semaglutida como alternativa de tratamentos com anti-hiperglicêmicos.

**Palavras-chave:** GLP-1, Diabetes, Tratamento.

### ABSTRACT

**Objective:** To discuss the use of semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), analyzing the benefit of its therapeutic adherence. **Literature review:** The high incidence of type 2 diabetes mellitus (DM2) highlights the need for the development of various therapies, such as semaglutide, for the appropriate clinical management of these patients. The development of DM2 leads to metabolic dysfunction, microvascular, and macrovascular complications. In this context, the use of semaglutide (either orally or subcutaneously), an incretin mimetic compound with 94% similarity to the hormone GLP-1, is highlighted. Through clinical trials conducted by various studies, this drug has shown promising results, leading to an average decrease of 0.9% in HbA1c, an average weight loss of 4.3 kg, in addition to presenting a low risk of hypoglycemia and assisting in the management of body weight. **Final considerations:** Given the risks of complications associated with DM2 and its progressive population incidence, knowledge about the use of semaglutide as an alternative treatment for antihyperglycemics is extremely relevant.

**Keywords:** GLP-1, Diabetes, Treatment.

<sup>1</sup> Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), Belo Horizonte - MG.

<sup>2</sup> Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais (HPM), Belo Horizonte - MG.

## RESUMEN

**Objetivo:** Discutir el uso de la semaglutida en pacientes con DM2, analizando el beneficio de su adhesión terapéutica. **Revisión bibliográfica:** La alta incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) destaca la necesidad del desarrollo de diversas terapias, como la semaglutida, para el manejo clínico adecuado de estos pacientes. El desarrollo de la DM2 conduce a disfunción metabólica, complicaciones microvasculares y macrovasculares. En este contexto, se destaca el uso de la semaglutida (ya sea por vía oral o subcutánea), un compuesto incretinomimético con un 94% de similitud con la hormona GLP-1. A través de pruebas clínicas realizadas por diversos estudios, este fármaco ha mostrado resultados prometedores, con una disminución media del 0,9% en HbA1c, una pérdida de peso media de 4,3 kg, además de presentar un bajo riesgo de hipoglucemia y ayudar en el manejo del peso corporal. **Consideraciones finales:** Dados los riesgos de complicaciones asociadas con la DM2 y su incidencia poblacional progresiva, es extremadamente relevante el conocimiento sobre el uso de la semaglutida como alternativa de tratamiento para la hiperglucemia.

**Palabras clave:** GLP-1, Diabetes, Tratamiento.

## INTRODUÇÃO

O diabetes é uma patologia de característica crônica e de etiologias multifatoriais, sendo que essa doença gera distúrbios metabólicos que caracterizam um problema crescente de saúde no contexto internacional. Nesse âmbito, instituições epidemiológicas mundiais direcionam olhares para o crescimento exponencial de pessoas diagnosticadas com a doença. Dentre elas está a Federação Internacional de Diabetes (IDF) que estima que no ano de 2017 cerca de 9% da população mundial entre 20 e 79 anos seja portadora de um dos tipos da patologia. Dessa forma, é necessário o aumento de estudos e entendimento populacional acerca do tema, sobretudo no que tange o tratamento e formas de prevenção (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

As principais subclassificações da doença são: o diabetes *mellitus* tipo (DM1) que tem como maiores evidências etiológicas um problema autoimune na produção de insulina; o diabetes insipidus que ocorre devido a uma alteração no equilíbrio líquido corporal, que é administrado pelo hormônio antidiurético (ADH) e o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) que será abordado nesse artigo pela maior prevalência epidemiológica, sendo esse o mais relacionado ao estilo de vida dos pacientes e, portanto, necessita de maiores medidas profiláticas e terapêuticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Este artigo teve como objetivo abordar o desenvolvimento, as complicações e os tratamentos do DM2, destacando uma forma de tratamento promissora que vem sendo estudada para melhorar o prognóstico dos pacientes com DM2: os medicamentos agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), com foco na semaglutida.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Fisiopatologia da DM2

A glicose é a principal fonte de energia para os órgãos funcionarem corretamente, sendo esta proveniente da dieta do indivíduo, da quebra do glicogênio (glicólise) ou pela sua síntese a partir de outros compostos, como proteínas, lipídeos, entre outros (gliconeogênese). O pâncreas é o órgão responsável pela produção da insulina, através das células beta pancreáticas, localizadas nas ilhotas de Langerhans. Alterações na secreção da insulina e a resistência ao hormônio em questão pelo organismo são as principais causas para os diferentes tipos de diabetes *mellitus* (FERNANDES NSM, 2013).

O organismo constantemente secreta insulina, a fim de controlar o metabolismo basal de glicose. Porém, em momentos pós-prandiais, há estímulo exógeno, visto que haverá a entrada de glicose via alimentação, o que faz com que o pâncreas secrete níveis ainda maiores do hormônio. Isso resulta na passagem da glicose pelos processos de glicólise, ciclo de Krebs e cadeia transportadora de elétrons. Assim, é gerado um aumento

de ATP em ambiente intracelular pancreático, fazendo com que ocorra a despolarização da membrana e íons de cálcio entrem nas células, mediando à excitose da insulina. Com isso, pacientes que apresentam diabetes possuem hiperglicemia, visto que a insulina não é efetiva ao realizar os mecanismos de metabolização da glicose (FERNANDES NSM, 2013). A DM2 é uma doença poligênica que possui etiologia diversa e afeta pacientes geralmente a partir dos 40 anos de idade. Dentre os fatores de risco, cita-se a adoção de hábitos dietéticos desbalanceados, inatividade física e herança familiar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, o diagnóstico laboratorial de diabetes *mellitus* pode ser realizado por meio da obtenção de resultados de glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL, glicemia 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG)  $\geq 200$  mg/dL ou hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .

### Sintomas e complicações da diabetes

O DM2 é uma doença de aparecimento lento, em que os sintomas podem demorar a serem identificados e o diagnóstico é dado tardiamente, segundo a IDF. Quanto a sintomatologia, observa-se polifagia, perda de peso sem causa aparente e cetoacidose, apesar de ser mais prevalente em indivíduos portadores de DM1. Indivíduos com DM2 descontrolada realizam gliconeogênese em excesso, que é estimulada pela falta de glicose intracelular, visto que o organismo não produz a energia necessária para seu funcionamento basal e precisa, então, de outros meios para alcançar esse objetivo. Conseqüentemente, a perda de peso é causada pela proteólise muscular, em que o fígado promove a quebra de proteínas em aminoácidos para serem usados na gliconeogênese. Tal processo, utiliza também ácidos graxos que podem ser originados da lipólise, causando perda de gordura corporal. Já a cetoacidose, é causada a partir do momento em que o fígado, por gliconeogênese, começa a utilizar ácidos graxos. Nesse processo, o acetil-CoA, gerado pela oxidação dos ácidos graxos se acumula no ciclo de Krebs e começa a ser transformado em corpos cetônicos, visto que o CoA precisa ser liberado para ser reutilizado na beta-oxidação. Os corpos cetônicos são, então, transportados para tecidos extra-hepáticos e, por serem ácidos, causam a redução do pH sanguíneo ocasionando um quadro de acidose metabólica (FERNANDES NSM, 2013).

Ademais, esses pacientes podem apresentar problemas macrovasculares que são determinados pela combinação de efeitos causados por fatores de risco relacionados à doença e/ou microvasculares que são causados geralmente pela hiperglicemia. A retinopatia é uma complicação comum e tem alta relação com a taxa de HbA1c do paciente, visto que um aumento de 1% desse valor também aumenta em 30% o risco da presença da retinopatia. Assim, pode evoluir para a perda da visão, tendo sua patogênese relacionada ao acúmulo de sorbitol, estresse oxidativo, aumento da permeabilidade vascular, adesão de leucócitos e fator vascular de crescimento endotelial (VEGF). A neuropatia diabética acomete de forma mais comum nervos distais, podendo causar uma redução de sensibilidade e úlceras devido a pouca capacidade de sentir dor. Essa condição, pode gerar o “pé diabético” e evoluir para a necessidade da amputação dos membros como os membros inferiores. Pacientes com DM2 apresentam, como comorbidades cardiovasculares (CV) mais comuns, a insuficiência renal, hipertensão, doença coronariana, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva. Estudos demonstraram que a menor Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e alta albuminúria em pacientes com DM2 estão associados a taxas elevadas de morte e desfechos renais e CV adversos, incluindo doença renal em estágio terminal. Outrossim, deficiências renais são geradas por uma desregulação na razão entre albumina e creatinina, associada à angiogênese anormal e uma reduzida TFG, visto que há perda de seletividade e permeabilidade de seu tecido (AVOGARO A e FADINI GP, 2019).

Com isso, os enfermos podem apresentar poliúria, que consiste no aumento do volume de urina e polidipsia, uma excessiva sensação de sede causada pela desidratação devido a produção de urina em excesso (FERNANDES NSM, 2013). Como manifestações macrovasculares, pacientes com DM2 podem apresentar problemas em estruturas como o coração e vasos sanguíneos, que passam a ter seu espaço para a passagem sanguínea reduzida, causada pela aterosclerose. Desse modo, problemas cardíacos são responsáveis por 50% das mortes por complicações decorrentes da DM2. Ela geralmente é uma evolução de problemas renais, dislipidemia, e elevações na pressão sanguínea (FORBES JM e COOPER ME, 2013; HEILE MD, et al., 2018).

## Hemoglobina glicada

A análise da hemoglobina glicada (HbA1c) é extremamente importante no controle dos pacientes com DM, visto que estudos apontam que indivíduos com níveis abaixo de 7% de HbA1c tem redução significativa do risco de desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares da doença em relação aos pacientes cronicamente descontrolados (SUMITA NM e ANDRIOLO A, 2008). Para o tratamento do DM2 em adultos, as metas de HbA1c são definidas por diferentes órgãos, como a American Diabetes Association (ADA) e a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) que recomendam níveis de HbA1c menores de 7% e 6,5% respectivamente. No cenário nacional, a Sociedade Brasileira de Diabetes segue as recomendações da ADA, com metas de HbA1c inferiores a 7%.

## Tratamento da DM2

Em relação ao tratamento da DM2 é necessário o planejamento de um tratamento individualizado. Por ser progressiva, muitos pacientes que recebem insulina basal precisam, também, de outros medicamentos para manter o controle glicêmico e reduzir o risco de complicações (RODBARD HW et al., 2018). Além do mais, mudanças de hábitos de vida também podem ser aliados para o tratamento da doença. Com isso, é indicado que os enfermos passem a ter uma melhor alimentação e a praticar exercícios físicos, visto que eles induzem a translocação de GLUT-4 para os músculos e adipócitos e, então, ajuda na retirada de glicose do meio sanguíneo (DORNAS WC, et al., 2011). Portanto, fica evidenciado que, pelas possíveis complicações da DM2 e seus impactos na qualidade de vida de pacientes, é necessário que cada vez mais métodos de tratamento sejam estudados, dado, também, que alguns dos medicamentos já existentes estão associados ao ganho de peso, como insulinas, tiazolidinedionas e sulfonilureias (SCHNEIDER D, et al., 2020).

## Hormônio GLP-1

O GLP-1 é um hormônio incretina que é produzido nas células enteroendócrinas que secretam esse peptídeo no trato gastrointestinal, sendo suas formas biológicas ativas o GLP-1-(7-37) e o GLP-1(7-36). É importante ressaltar que sua secreção pelas células enterais ocorre na presença de nutrientes no interior do lúmen do intestino delgado e uma vez secretado, ele é um potente anti-hiperglicêmico (OVERGAARD RV, et al., 2019). Nesse contexto, ele estimula de forma dependente de glicose a secreção de insulina por despolarização da membrana e exocitose dos grânulos de armazenamento de insulina. Ademais, o GLP-1 pode também facilitar a transcrição e biossíntese do gene da insulina para manter os estoques de insulina e a capacidade secretora nas células  $\beta$  pancreáticas (TAN X, et al., 2017).

## Alternativa medicamentosa

Ao longo do tempo, diversos ensaios clínicos foram realizados com o intuito de fornecer alternativas medicamentosas para o tratamento do DM2 a fim de se oferecer uma gama de possibilidades para o controle glicêmico e metabólico do paciente diabético. Dessa forma, ressalta-se o avanço no desenvolvimento de medicamentos incretinomiméticos, ou análogos de GLP-1, como a semaglutida, que possui similaridade de 94% ao hormônio GLP-1 humano e é degradada pela ação da enzima Dipeptidil-Peptidase-4 (DPP-4) (HANSEN BB, et al., 2020; NAUCK MA e QUAST DR, 2021). Esse composto, foi aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) no Brasil a partir de 06 de agosto de 2018, em sua forma injetável com nome comercial de Ozempic, sendo seguido por sua forma oral denominada de Rybelsus em 26 de outubro de 2020.

A semaglutida administrada de forma subcutânea e oral, apresenta baixo risco hipoglicêmico, auxilia no manejo do peso corporal além de aumentar a secreção de insulina e reduzir a secreção de glucagon (TAN X, et al., 2017; HANSEN BB, et al., 2020; MATZA LS, et al., 2021). Quanto à sua estrutura química, pequenas alterações em sequências de aminoácidos que estão presentes, por exemplo em sua formulação subcutânea, garantem um escape da ação enzimática da DPP-4 além de favorecer uma forte ligação à albumina plasmática, o que confere uma meia vida de aproximadamente 1 semana, ao composto e, assim, propicia a sua administração com uma frequência de uma vez por semana (RODBARD WH, et al., 2018). Além disso, esse fármaco em sua forma oral possui componentes associados que auxiliam em sua absorção a exemplo

do N- (8- [2-hidroxibenzoil] amino) caprilato de sódio que intensifica sua absorção pela mucosa gástrica (HANSEN BB, et al., 2020). Ambas as formulações atuam de modo a aumentar a saciedade e a diminuir o consumo alimentar ao atuarem sobre os receptores de GLP-1 presentes no cérebro (SCHNEIDER D, et al., 2020).

O ensaio clínico SUSTAIN 5, cujo estudo foi realizado em 5 países, com a utilização de semaglutida subcutânea 0,5 mg ou 1,0 mg, uma vez por semana, ou placebo de volume correspondente em 397 pacientes com DM2 evidenciou redução dos níveis de HbA1c em 1,4% com 0,5 mg de semaglutida e 1,8% com 1 mg de semaglutida, contra 0,1% do placebo (RODBARD WH, et al., 2018). Soma-se esse resultado, ao estudo SURE realizado no Canadá, com 452 pacientes pela qual o uso de semaglutida com doses variáveis de 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg injetáveis culminaram em uma redução média de 0,9% da HbA1c (YALE JF, et al., 2021). Ambos os estudos apontam para reduções importantes de hemoglobina glicada em pacientes diabéticos, o que corrobora para o alcance das metas propostas pelas instituições de controle do diabetes e evidencia a efetividade do uso da semaglutida.

A manutenção do peso corporal, com perda em até 5% do peso inicial em DM2 está relacionada com um melhor controle glicêmico e consequente redução do uso de fármacos, o que acarreta melhor qualidade de vida ao paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020; PRATLEY RE, et al., 2021). Nesse contexto, o ensaio clínico SUSTAIN 5 evidenciou uma diminuição do peso corporal com o uso de semaglutida subcutânea de 0,5 mg, 1 mg e placebo de 3,7 kg, 6,4 kg e 1,4 kg, respectivamente (RODBARD WH, et al., 2018; YAMADA Y, et al., 2020).

Fato também comprovado pelo estudo SURE, que apresentou queda média de 4,3 kg associada ao uso do agonista do receptor de GLP-1 (YALE JF, et al., 2021). Além disso, é descrito na literatura a ação benéfica da semaglutida na diminuição da glicose plasmática, na melhora do perfil lipídico e na diminuição da pressão arterial sistólica dos pacientes, o que confere ao fármaco uma característica cardioprotetora, evidenciada mediante a realização do estudo SUSTAIN 6 (LEITER LA, et al., 2020; NAUCK MA e QUAST DR, 2021).

### **Efeitos adversos da semaglutida**

O uso de semaglutida pode levar a distúrbios gastrointestinais moderados, com sintomatologia composta por náuseas, vômitos e diarreia. Em um estudo realizado com 601 adultos japoneses DM2, observou-se uma prevalência de efeitos colaterais em indivíduos que utilizavam semaglutida em sentido crescente quanto à dosagem do que em pacientes que realizam o controle do diabetes mediante ao uso de outros antidiabéticos como biguanida, sulfonilureia, glinida, inibidor de dipeptidil-peptidase-4, inibidor da  $\alpha$  - glucosidase ou tiazolidinediona. Contudo, cabe destacar a melhora progressiva do quadro sintomatológico, que diminui de intensidade ao longo do tempo de tratamento (ZINMAN B, et al., 2019; KAKU K, et al., 2018).

### **Comparação farmacológica**

O custo anual quanto ao uso dos fármacos semaglutida oral 14 mg, dulaglutida 1,5 mg, exenatida 2 mg, exenatida 10  $\mu$ g, liraglutida 1,8 mg, lixisenatida 20  $\mu$ g e semaglutida 1 mg varia US \$ 8.180 com lixisenatida 20  $\mu$ g a US \$ 11.367 com liraglutida 1,8 mg, com destaque para a semaglutida oral associada a um custo anual de US \$ 9.404. Além disso, ao se analisar o maior custo-benefício, a semaglutida 1 mg uma vez por semana, via subcutânea, foi o medicamento de maior eficiência quanto ao tratamento, alcançando maiores reduções quanto a taxa de hemoglobina glicada com um menor NNT (Number Needed to Treat), quantificado em 1,53 pacientes, o que evidencia a sua eficácia, seguido pela semaglutida oral 14 mg com NNT igual à 1,85 pacientes (HANSEN BB, et al., 2020).

O estudo SUSTAIN 10 evidenciou, que semaglutida 1 mg uma vez por semana foi mais eficaz do que Liraglutida 1,2 mg uma vez ao dia na redução de peso corporal e na redução de taxas de HbA1c. Ademais, quando se compara os fármacos inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) à semaglutida observa-se um efeito benéfico presente na classe dos miméticos da incretina, ao induzir a perda de peso e oferecer bons resultados cardiovasculares que conferem um efeito cardioprotetor (JOHANSEN P, et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração o aumento exponencial do número de casos de portadores de DM2 no cenário internacional, sobretudo pela falta de atenção direta para alimentação e outros fatores que podem culminar nessa patologia, torna-se imprescindível a busca por métodos clínicos e farmacológicos para subverter esse crescimento de casos. Dentre eles, está a semaglutida que apresentou diversos benefícios como majoritariamente a redução dos níveis de hemoglobina glicada e do peso corporal, sendo observados também alguns casos de melhoria do perfil lipídico e decréscimo da pressão sistólica de alguns pacientes. Existem outros fármacos que visam um controle glicêmico efetivo, todavia muitos deles no intuito de promover a diminuição dos níveis de glicose discorrem num quadro hipoglicêmico, fato que não ocorre na grande maioria dos casos com o uso da semaglutida. Essa apresenta poucos casos com efeitos adversos como náuseas, vômitos e diarreia. Por fim, as diferentes dosagens e custos-benefícios são válidos a serem continuamente estudados para utilização de doses adequadas e implementação de tratamentos individualizados para, progressivamente, atenuar ao máximo os efeitos colaterais e aumentar a acessibilidade a esse medicamento para os pacientes portadores de Diabetes Mellitus.

## REFERÊNCIAS

1. AVOGARO A e FADINI GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol.*, 2019; 291: 29-35.
2. de OLIVEIRA D, et al. Exercício físico e Diabetes mellitus TIPO 2. Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), 2011; 95-107.
3. FERNANDES NSM. Alterações metabólicas no diabético. Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, 2013; 1-59.
4. FORBES JM e COOPER ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.*, 2013; 93(1): 137-88.
5. HANSEN BB, et al. Oral semaglutide versus injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a cost of control analysis. *J Med Econ.*, 2020; 23(6): 650-658.
6. HEILE M, et al. Cardiovascular Outcomes with Once-Weekly GLP-1 RAs: Clinical and Economic Implications. *J Manag Care Spec Pharm.*, 2018; 24(9-a Suppl): S42-S52.
7. JOHANSEN P, et al. Evaluating the Long-Term Cost-Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes in the UK. *Adv Ther.*, 2020; 37(5): 2427-2441.
8. KAKU K, et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab.*, 2018; 20(5): 1202-1212.
9. LEITER LA, et al. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across baseline blood pressure categories: Analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab.*, 2020; 22(9): 1690-1695.
10. MATZA LS, et al. Health state utilities associated with treatment process for oral and injectable GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Qual Life Res.*, 2021; 30(7): 2033-2043.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes Mellitus. Caderno de Atenção Básica nº16. Brasília, Distrito Federal (2006), 56p.
12. NAUCK MA e QUAST DR. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients with Type 2 Diabetes: Findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 12: 645566.
13. OVERGAARD RV, et al. Impact on HbA1c and body weight of switching from other GLP-1 receptor agonists to semaglutide: A model-based approach. *Diabetes Obes Metab.*, 2019; 21(1): 43-51.
14. PRATLEY RE, et al. Oral Semaglutide Reduces HbA1c and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background Glucose-Lowering Medication: PIONEER Subgroup Analyses. *Diabetes Ther.*, 2021; 12(4): 1099-1116.

15. RODBARD HW, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2018; 103(6): 2291-2301.
16. SCHNEIDER D, et al. The importance of patient-reported outcomes in type 2 diabetes: insight from the PIONEER program with oral semaglutide. *Am J Manag Care*, 2020; 26(16 Suppl): S356-S367.
17. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad; 2020. 455p.
18. SUMITA NM e ANDRIOLO A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2008; 44(3): 169-174.
19. TAN X, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017; 26(9): 1083-1089.
20. YALE JF, et al. 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.*, 2021; 23(10): 2269-2278.
21. YAMADA Y, et al. 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.*, 2020; 8(5): 377-391.
22. ZINMAN B, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin with or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*, 2019; 42(12): 2262-2271.