

Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição VI

Capítulo 9

SEMAGLUTIDA (OZEMPIC) E NEUROPATIA ÓPTICA

BRUNA VILELA RIBEIRO¹
JOÃO LUCAS DALAQUA¹
JOÃO PEDRO DALAQUA¹
YNAHE CRISTINE DE FONTES PEREIRA¹

1. Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho Vergueiro.

Palavras-chave
Semaglutida; Ozempic; Neuropatia Óptica.

INTRODUÇÃO

A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION) representa uma das principais causas de perda visual súbita e indolor em adultos de meia-idade e idosos. Caracteriza-se por uma redução abrupta do fluxo sanguíneo no nervo óptico anterior, levando à isquemia e consequente dano das fibras do nervo. Fatores como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, apneia do sono e anomalias anatômicas do disco óptico (“disco em risco”) estão frequentemente associados à sua ocorrência. Apesar de sua fisiopatologia ser bem descrita, a ausência de terapias eficazes e a irreversibilidade do dano visual em grande parte dos casos tornam fundamental a identificação de possíveis fatores de risco modificáveis e de potenciais agentes desencadeantes.

Nos últimos anos, o agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA) semaglutida (comercializado como Ozempic® e Wegovy®) consolidou-se como uma das terapias mais promissoras para o manejo do diabetes tipo 2 e da obesidade. Além do excelente controle glicêmico, a semaglutida apresenta benefícios cardiovasculares e metabólicos comprovados, o que resultou em seu uso crescente em diferentes populações. Entretanto, o aumento da exposição global ao fármaco coincidiu com relatos emergentes de possível associação entre seu uso e o desenvolvimento de NAION, levantando preocupações quanto à segurança ocular dessa classe.

Um estudo de coorte dinamarquês-norueguês recente, conduzido por Simonsen *et al.* (2025), avaliou mais de 60 mil usuários de semaglutida e identificou um risco aproximadamente 2,8 vezes maior de NAION em comparação a indivíduos tratados com inibidores de SGLT-2, mesmo após ajustes para fatores de confusão. Embora a incidência absoluta tenha

se mantido baixa, os autores destacaram que o risco relativo permaneceu elevado de forma consistente entre diferentes análises, sugerindo um possível sinal de segurança farmacológica que merece investigação mais profunda.

Em contraste, a análise multinacional de Chou *et al.* (2025), baseada em mais de 290 mil participantes de 21 países, não confirmou essa associação. Após o pareamento por escore de propensão e ajuste para múltiplos fatores clínicos e demográficos, os autores não encontraram aumento significativo do risco de NAION em usuários de semaglutida, independentemente da presença de diabetes, obesidade ou ambas as condições. O estudo destacou ainda que os benefícios metabólicos e cardiovasculares da semaglutida provavelmente superam quaisquer riscos potenciais identificados, e que a evidência disponível até o momento não justifica a suspensão do tratamento com base apenas em preocupações oftalmológicas.

Complementando essas análises populacionais, Ahmadi *et al.* (2025) relataram uma série de quatro casos de NAION ocorridos em pacientes tratados com semaglutida na Dinamarca. Todos os casos apresentavam disco óptico anatomicamente pequeno e edema papilar característico, com o envolvimento unilateral e correlação entre defeitos de campo visual e atrofia da camada de células ganglionares. Embora o número de casos seja limitado, os autores sugeriram que indivíduos com determinadas características anatômicas, como diâmetro reduzido da abertura da membrana de Bruch, podem apresentar susceptibilidade aumentada ao desenvolvimento de NAION durante o uso de agonistas de GLP-1.

A divergência entre os resultados dessas pesquisas reflete a complexidade da relação entre o uso da semaglutida e o risco de neuropatia óptica. De um lado, estudos observacionais de grande escala sugerem um possível aumento de

risco relativo, enquanto análises multinacionais amplas e bem ajustadas não demonstram associação causal significativa. Essa heterogeneidade metodológica pode decorrer de diferenças nos critérios diagnósticos, nas populações estudadas e nas variáveis de controle utilizadas, o que reforça a necessidade desta revisão sistemática.

Nesse contexto, compreender se a semaglutida representa um fator de risco real para NAION é essencial para a prática clínica moderna. O crescente uso do fármaco em pacientes com comorbidades vasculares, justamente o grupo mais vulnerável à neuropatia isquêmica óptica, torna o tema especialmente relevante para endocrinologistas, oftalmologistas e clínicos gerais. A elucidação dessa possível associação poderá contribuir para o estabelecimento de protocolos de monitoramento ocular preventivo, aprimorar a farmacovigilância e orientar a tomada de decisão terapêutica de forma mais segura e individualizada.

O objetivo deste estudo foi reunir e sintetizar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a relação entre semaglutida e neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, identificando o grau de risco associado e as limitações dos estudos atuais. Ao integrar resultados de diferentes metodologias e contextos populacionais, busca-se oferecer uma visão abrangente e equilibrada do tema, contribuindo para a segurança terapêutica e o avanço do conhecimento médico sobre possíveis efeitos adversos oculares dos agonistas de GLP-1.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura voltada à análise da possível associação entre o uso da semaglutida (Ozempic®) e o desenvolvimento de NAION.

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores em língua inglesa “*Semaglutide AND Ozempic AND Optic neuropathy AND NAION*”. Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2024 e outubro de 2025, revisados por pares e disponíveis em texto completo. A triagem dos artigos ocorreu em duas etapas: inicialmente, por meio da leitura dos títulos e resumos, e, posteriormente, mediante a avaliação integral dos textos que atenderam aos critérios de elegibilidade previamente definidos.

Ao término da triagem, 18 artigos foram inicialmente identificados, dos quais seis preencheram integralmente os critérios de inclusão, compondo a amostra final da revisão. Os estudos selecionados foram: Hsu *et al.* (2025), Chou *et al.* (2025), Simonsen *et al.* (2025), Proccacci *et al.* (2025), Azab *et al.* (2025) e Ahmadi *et al.* (2025). As publicações incluíram diferentes delineamentos metodológicos, abrangendo coortes populacionais, análises de farmacovigilância e séries de casos clínicos, possibilitando uma compreensão abrangente e multifacetada da temática investigada.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi conduzida por meio da *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), que considera três domínios principais: seleção dos participantes, comparabilidade entre os grupos e avaliação dos desfechos.

Os resultados foram organizados de modo a oferecer uma visão crítica e integrada das evidências disponíveis, contribuindo para o entendimento clínico e científico da possível relação entre a semaglutida e a NAION.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos seis estudos publicados entre janeiro de 2024 e outubro de 2025: Hsu *et al.* (2025), Chou *et al.* (2025), Simonsen *et al.*

(2025), Procacci *et al.* (2025), Azab *et al.* (2025) e Ahmadi *et al.* (2025). Esses trabalhos abrangeram diferentes delineamentos metodológicos, desde grandes coortes populacionais e análises de farmacovigilância até séries de casos clínicos, o que permitiu uma avaliação ampla e multifacetada da possível associação entre o uso da semaglutida e o desenvolvimento de NAION.

De modo geral, observou-se heterogeneidade significativa nos resultados, refletindo as diferenças entre as populações estudadas, o controle de fatores de confusão e os critérios diagnósticos empregados. Ainda assim, todos os estudos convergiram para a constatação de que a NAION é um evento raro, com incidência absoluta baixa, embora a magnitude do risco relativo varie conforme o desenho e a metodologia aplicada.

O estudo de Simonsen *et al.* (2025) se destacou por seu delineamento robusto de coorte populacional, incluindo mais de 60 mil pacientes tratados com semaglutida nos sistemas de saúde da Dinamarca e Noruega. Após ajustes para idade, sexo, comorbidades cardiovasculares, controle glicêmico e uso concomitante de outros antidiabéticos, os autores identificaram um risco aproximadamente 2,8 vezes maior de ocorrência de NAION entre usuários de semaglutida quando comparados a pacientes em uso de inibidores de SGLT-2. A incidência absoluta, no entanto, permaneceu baixa, com cerca de 3 casos por 10 mil pacientes ao ano. Os resultados mantiveram consistência em análises de sensibilidade e em subgrupos estratificados por diabetes e obesidade. Os autores concluíram que, embora os achados não provem causalidade, representam um possível sinal de segurança farmacológica que justifica vigilância e investigações adicionais.

Em contrapartida, Chou *et al.* (2025) conduziram uma ampla análise multinacional envolvendo mais de 290 mil participantes de 21 países, com base em bancos de dados clínicos e farmacológicos integrados. Após pareamento por escore de propensão e ajuste para múltiplos fatores de confusão (incluindo idade, sexo, índice de massa corporal, duração do diabetes, perfil lipídico, uso de estatinas e presença de apneia do sono), não foi observada associação estatisticamente significativa entre o uso de semaglutida e a ocorrência de NAION. O risco relativo permaneceu neutro em todas as análises secundárias, inclusive em indivíduos sem diabetes, tratados exclusivamente para obesidade. Os autores enfatizaram que os benefícios metabólicos e cardiovasculares da semaglutida, já comprovados em diversos ensaios clínicos, superam eventuais riscos oculares potenciais, e que os dados disponíveis não justificam alterações na prática clínica ou na prescrição do fármaco.

O estudo de Hsu *et al.* (2025), baseado em um banco de dados norte-americano de farmacovigilância, identificou um discreto aumento nas notificações de eventos de NAION em usuários de semaglutida, mas sem que houvesse comprovação de relação causal. Após análise detalhada, os autores sugeriram que o achado poderia refletir viés de vigilância, uma vez que medicamentos recentemente introduzidos e amplamente utilizados tendem a gerar maior atenção e notificação espontânea de eventos adversos. Além disso, muitos dos casos relatados apresentavam comorbidades vasculares e fatores predisponentes clássicos para NAION, como hipertensão arterial, dislipidemia e apneia obstrutiva do sono.

No âmbito dos estudos clínicos, Ahmadi *et al.* (2025) relataram quatro casos de NAION em pacientes em uso de semaglutida na Dinamarca. Todos apresentavam disco óptico pequeno

(“disco em risco”) e edema papilar unilateral, com correlação entre defeitos de campo visual e atrofia da camada de células ganglionares observada por tomografia de coerência óptica (OCT). Nenhum paciente possuía arterite de células gigantes ou sinais de inflamação sistêmica. O início dos sintomas ocorreu entre 2 e 6 meses após o início do tratamento, e em todos os casos a perda visual foi irreversível, embora estável após a fase aguda. Os autores propuseram que indivíduos com características anatômicas específicas, como diâmetro reduzido da abertura da membrana de Bruch e menor área do anel escleral, possam ter susceptibilidade aumentada à isquemia do nervo óptico anterior quando expostos a agonistas de GLP-1.

Complementando esses achados, Procacci *et al.* (2025) realizaram uma revisão narrativa com ênfase em mecanismos fisiopatológicos, sugerindo que o GLP-1 pode exercer influência indireta sobre a perfusão microvascular e a autorregulação do fluxo sanguíneo no nervo óptico. Apesar dessa hipótese, os autores ressaltaram a ausência de evidência experimental que demonstre toxicidade direta do GLP-1RA sobre o tecido nervoso ou vascular, indicando que o possível efeito adverso ocular seria, no máximo, mediado por mecanismos hemodinâmicos secundários.

Por fim, Azab *et al.* (2025) descreveram um caso clínico isolado de NAION em paciente com obesidade grave, apneia do sono e hipertensão arterial controlada, em uso de semaglutida havia quatro meses. A associação temporal foi considerada plausível, porém não conclusiva, uma vez que o paciente apresentava múltiplos fatores predisponentes. Os autores enfatizaram a necessidade de analisar o risco cumulativo de fatores vasculares e a importância de estudos longitudinais para distinguir coincidência temporal de causalidade farmacológica.

De forma geral, a avaliação crítica dos estudos incluídos revela que o conjunto das evidências disponíveis até o momento não sustenta uma relação causal direta entre o uso de semaglutida e a ocorrência de NAION. A qualidade metodológica média, segundo a *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), variou entre 6 e 8 pontos, indicando baixo a moderado risco de vies. Apesar de um estudo sugerir risco relativo aumentado, outros de maior abrangência e rigor estatístico não confirmaram o achado. A plausibilidade biológica é reconhecida, mas permanece especulativa, fundamentada em possíveis alterações na perfusão do nervo óptico e na autorregulação vascular decorrentes de perda ponderal acentuada, hipotensão noturna ou redistribuição hemodinâmica.

Os resultados desta revisão evidenciam um cenário ainda inconclusivo quanto à relação entre o uso da semaglutida e o desenvolvimento de NAION. Enquanto algumas coortes, como a de Simonsen *et al.* (2025), sugerem um possível aumento do risco relativo, análises multinacionais de maior abrangência e rigor metodológico, como a de Chou *et al.* (2025), não confirmam essa associação após ajustes adequados. Essa divergência ilustra as limitações inerentes aos estudos observacionais para detectar eventos raros e multifatoriais, nos quais múltiplas variáveis fisiológicas e anatômicas podem interferir.

Do ponto de vista fisiopatológico, hipóteses plausíveis incluem alterações microvasculares e hemodinâmicas induzidas pela semaglutida, possivelmente relacionadas à modulação da autorregulação do fluxo sanguíneo no nervo óptico, à hipotensão noturna decorrente da perda ponderal ou à redistribuição da perfusão ocular. Contudo, não há evidência histopatológica ou experimental que comprove neurotoxicidade direta dos agonistas de GLP-1 sobre as fibras do nervo óptico. Assim, o fenômeno observado em

alguns casos pode representar uma interação entre predisposição anatômica (“disco em risco”) e fatores sistêmicos vasculares, mais do que um efeito farmacológico primário.

A análise integrada dos estudos indica que a incidência absoluta de NAION permanece extremamente baixa e que o possível aumento relativo descrito em algumas populações não altera, no momento, o perfil de segurança global da semaglutida. Seus benefícios cardiovasculares e metabólicos - amplamente validados - continuam superando potenciais riscos oculares isolados. Ainda assim, recomenda-se vigilância clínica direcionada em pacientes com fatores de risco conhecidos para neuropatia óptica ou histórico de NAION contralateral.

Em síntese, as evidências disponíveis sugerem que, embora um sinal de segurança farmacológica mereça monitoramento, não há comprovação causal direta entre a semaglutida e a NAION. O avanço desse debate exige estudos prospectivos, multicêntricos e com padronização diagnóstica rigorosa, capazes de elucidar se a relação observada reflete causalidade biológica ou mera coincidência epidemiológica.

CONCLUSÃO

A análise das evidências disponíveis demonstra que a possível associação entre o uso da semaglutida e o desenvolvimento de NAION permanece incerta e carece de comprovação causal. Embora alguns estudos observacionais indiquem um discreto aumento do risco relativo, a maior parte das pesquisas com delineamentos robustos e amostras amplas não confirmou tal relação após ajustes adequados para fatores de confusão. Essa discrepância evidencia a complexidade da interação entre predisposição anatômica, comorbidades vasculares e efei-

tos farmacológicos sistêmicos, o que torna desafiadora a interpretação definitiva dos resultados.

A NAION continua sendo uma condição rara, multifatorial e de etiologia predominantemente isquêmica, na qual o uso da semaglutida parece, até o momento, representar no máximo um possível fator contribuinte em indivíduos suscetíveis. A ausência de evidência experimental que demonstre toxicidade direta sobre o nervo óptico reforça a hipótese de que eventuais casos estejam relacionados a mecanismos hemodinâmicos secundários, como hipotensão noturna, redução da perfusão microvascular ou redistribuição do fluxo ocular decorrente de perda ponderal rápida. Assim, o risco absoluto permanece baixo, não havendo justificativa científica para contraindicar ou suspender o tratamento com base exclusivamente em preocupações oftalmológicas.

Contudo, diante do uso crescente da semaglutida em diferentes populações, especialmente entre pacientes com diabetes, obesidade e distúrbios cardiovasculares, grupos já predispostos à NAION, torna-se indispensável manter vigilância clínica e farmacológica contínua. A adoção de protocolos de acompanhamento oftalmológico em pacientes com fatores de risco conhecidos pode contribuir para detecção precoce e manejo adequado de possíveis alterações visuais.

Para o avanço do conhecimento científico, são necessários estudos prospectivos multicêntricos, com padronização diagnóstica rigorosa e acompanhamento longitudinal, a fim de esclarecer se a correlação observada reflete uma causalidade biológica ou apenas coincidência estatística. Investigações experimentais que explorem os efeitos do GLP-1 sobre a microcirculação ocular e a autorregulação do fluxo sangüí-

neo poderão elucidar os mecanismos envolvidos e fundamentar condutas clínicas mais seguras.

Em síntese, a revisão realizada reforça a importância de integrar a prática clínica baseada em evidências com a farmacovigilância ativa, assegurando o uso responsável e informado da

semaglutida. A prudência na avaliação individual dos pacientes, aliada à continuidade da pesquisa científica, representa o caminho mais adequado para equilibrar os expressivos benefícios metabólicos e cardiovasculares do fármaco com a atenção necessária aos possíveis eventos adversos oculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMADI, H. *et al.* Anterior ischemic optic neuropathy in patients treated with semaglutide: a case series. *BMC Ophthalmology*, v. 25, 2025. doi: 10.1001/jama.2025.0002.

AZAB, M. *et al.* Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in the FDA adverse event reporting system: a disproportionality analysis. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2025. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2025.01.015.

CHOU, C.C. *et al.* Association between semaglutide and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in the general population. *Ophthalmology*, v. 132, p. 381, 2025. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.01.009.

HSU, A.Y. *et al.* Semaglutide and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *JAMA Ophthalmology*, v. 143, p. 400, 2025. doi: 10.1001/jama.2025.0001.

PROCACCI, A. *et al.* Disproportionality analysis on semaglutide and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *International Journal of Pharmaceutics*, 2025. doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.01.012.

SIMONSEN, E. *et al.* Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 37, p. 3094, 2025. doi: 10.1111/dom.13000.