



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

BEATRIZ DE OLIVEIRA GUIMARÃES

**UTILIZAÇÃO DE AGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLP-1 E SEU EFEITO
CARDIOPROTETOR**

BRASÍLIA, 2023

BEATRIZ DE OLIVEIRA GUIMARÃES

**UTILIZAÇÃO DE AGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLP-1 E SEU EFEITO
CARDIOPROTETOR**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de Brasília,
Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof(a). Dra. Carine Royer

Co-orientador: Prof(a). Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2023

BEATRIZ DE OLIVEIRA GUIMARÃES

**UTILIZAÇÃO DE AGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLP-1 E SEU EFEITO
CARDIOPROTETOR**

BANCA EXAMINADORA



Orientador(a): Prof(a) Dr^a. Carine Royer

Co-Orientador(a): Prof(a) Dr^a. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Prof. Dr. Tulio Nakazato da Cunha

Doutoranda Gabriela Luna Soares de Sousa

BRASÍLIA, 2023

RESUMO

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma das doenças metabólicas globalmente prevalentes cuja fisiopatologia envolve um padrão de resposta diminuído à insulina por parte dos tecidos periféricos. Dentre os medicamentos utilizados atualmente para o tratamento dessa condição, tem-se os agonistas dos receptores de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), fármacos que atuam de maneira análoga ao hormônio incretínico GLP-1 capazes de aumentar a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas. Essa classe também tem demonstrado considerável redução de mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares, cooperando efetivamente no tratamento e prevenção de eventos cardiovasculares. Dadas as circunstâncias, este trabalho consiste em uma revisão integrativa de literatura que gerou conhecimentos acerca dos efeitos cardioprotetores dos agonistas dos receptores de GLP-1, questionando assim os mecanismos envolvidos, os marcadores biológicos que evidenciam a cardioproteção e os principais medicamentos da classe utilizados em pacientes com DM2. O medicamento mais frequente nos estudos foi a liraglutida, presente em 50% dos estudos primários; os principais biomarcadores observados foram hemoglobina glicada (HbA1c), índice de massa corporal (IM), pressão arterial sistólica e diastólica (83,3%) e colesterol LDL (LDL-C), triglicerídeos (TG), frequência cardíaca (FC) (66,7%). Dentre os efeitos observados, os agonistas dos receptores de GLP-1 apresentam seu efeito cardioprotetor pela redução na ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (MACE) e de morte cardiovascular, envolvendo ainda a redução da circunferência abdominal, perda de peso corporal, redução da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada e do IMC.

Palavras-chave: agonistas dos receptores de GLP-1; efeito cardioprotetor; diabetes mellitus tipo 2; GLP-1.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is one of the globally prevalent metabolic diseases whose pathophysiology involves a decreased response pattern to insulin on the part of peripheral tissues. Among the medications currently used to treat this condition are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, drugs that act in a manner analogous to the incretin hormone GLP-1, capable of increasing insulin release by the beta cells of the pancreas. This class has also demonstrated a considerable reduction in mortality related to cardiovascular diseases, effectively cooperating in the treatment and prevention of cardiovascular events. Given the circumstances, this work consists of an integrative literature review that generated knowledge about the cardioprotective effects of GLP-1 receptor agonists, thus questioning the mechanisms involved, the biological markers that demonstrate cardioprotection and the main drugs of the class used in patients with DM2. The most common medication in studies was liraglutide, present in 50% of primary studies; the main biomarkers observed were glycated hemoglobin (HbA1c), body mass index (MI), systolic and diastolic blood pressure (83.3%) and LDL cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), heart rate (HR) (66.7%). Among the effects observed, GLP-1 receptor agonists present their cardioprotective effect by reducing the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) and cardiovascular death, also involving the reduction of abdominal circumference, loss of body weight, reduction of blood glucose fasting, glycated hemoglobin and BMI.

Keywords: GLP-1 receptor agonists; cardioprotective effect; type 2 diabetes mellitus; GLP-1.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 – Hormônios GIP e GLP-1 e seus locais de ação	12
Figura 2 – Fluxograma de metodologia	21

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Representação visual dos medicamentos da classe utilizados nos estudos que compõem os resultados	24
--	----

QUADROS

Quadro 1 – Biomarcadores identificados nos estudos referentes aos agonistas dos receptores de GLP-1	25
---	----

TABELAS

Tabela 1 - Principais medicamentos da classe dos agonistas dos receptores de GLP-1 e suas principais diferenças farmacocinéticas e de utilização	15
Tabela 2 – Estudos selecionados para composição dos resultados	22
Tabela 3 – Biomarcadores e frequência de aparecimento nos resultados	28
Tabela 4 – Objetivo de estudo e principais efeitos ocasionados pelos agonistas dos receptores de GLP-1	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Adm.	Administração
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
Classific.	Classificação
CVOTs	Ensaio de Resultados Cardiovasculares
Circunf. Abdom.	Circunferência Abdominal
DCVs	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ECVs	Eventos Cardiovasculares
eGFR	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GIP	Peptídeo Inibidor Gástrico
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL-C	Colesterol Lipoprotéico de Alta Densidade
HOMA-beta	Modelo de Avaliação da Homeostase das Células Beta
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca

IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-C	Colesterol Lipoprotéico de Baixa Densidade
MACE	Eventos Cardíacos Adversos Maiores
Medic.	Medicamento
NT-pro-BNP	Porção N-Terminal do Pró Hormônio proBNP
NTS	Núcleo do Trato Solitário
PA	Pressão Arterial
PCR-as	Alta sensibilidade a Proteína C-Reativa
SC	Subcutânea
TG	Triglicerídeos
Total-C	Colesterol Total
VO	Via Oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 O hormônio GLP-1 e sua atuação no organismo	10
1.2 Os efeitos gerais dos agonistas dos receptores de GLP-1	12
1.3 Os agonistas dos receptores de GLP-1 e suas diferenças	13
1.4 Eventos Cardíacos Adversos Maiores (MACE)	16
1.5 Ensaios de resultados cardiovasculares e cardioproteção	16
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVOS	19
3.1 Geral	19
3.2 Específicos	19
4 METODOLOGIA	19
5 RESULTADOS	20
5.1 Principais medicamentos utilizados	23
5.2 Principais marcadores biológicos	24
5.3 Efeitos observados por parte dos agonistas dos receptores de GLP-1 ..	30
6 DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÃO	37
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

1. INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma das doenças metabólicas globalmente prevalentes reconhecida também como doença crônica não transmissível, em que sua fisiopatologia envolve um padrão de resposta diminuído à insulina por parte dos tecidos periféricos (Molina, 2021; Bandeira *et al.*, 2015). No ano de 2021, a Federação Internacional de Diabetes apresentou estimativa de que, em 2045, o número de pessoas com diabetes seria de 783 milhões; no Brasil, o quantitativo de indivíduos diabéticos que já eram diagnosticados com a doença e com idade entre 20 e 79 anos foi de 16,8 milhões em 2019, sendo que essa mesma doença ocupou o 3º lugar no ranking de causas de morte no Brasil por ambos os sexos em 2017 (Pititto; Bahia; Melo, 2018).

Considerando sua prevalência e risco de mortalidade, faz-se necessária a utilização de terapias medicamentosas continuamente efetivas, já que se trata de uma condição crônica (Bandeira *et al.*, 2015). Dentre os medicamentos utilizados atualmente para o tratamento dessa condição, tem-se os agonistas dos receptores de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), fármacos que atuam de maneira análoga ao hormônio incretínico GLP-1 (Nelson; Cox; Hoskins, 2022). Esse hormônio é um produto do processamento de outro hormônio: o glucagon, um importante regulador no fornecimento de energia em períodos de jejum. Diferentemente do glucagon, que é produzido no pâncreas, o GLP-1 é um peptídeo produzido no intestino cuja atuação se dá no aumento da liberação de insulina pelas células beta do pâncreas (Molina, 2021).

A atuação dos agonistas dos receptores de GLP-1 se faz eficiente no tratamento da DM2 por seu efeito inibitório na secreção de glucagon e potencialização na secreção de insulina em resposta às concentrações de glicose consideradas elevadas, o que favorece a entrada de glicose nas células e diminui a quantidade de glicose na corrente sanguínea (Bandeira *et al.*, 2015). Essa classe de medicamentos é composta por medicamentos como: exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida e outros, em que todos os medicamentos citados são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como antidiabéticos e com o primeiro medicamento desta classe tendo sido aprovado no Brasil no ano de 2007 (Anvisa, 2023).

Apesar da utilização desses e outros medicamentos disponíveis para o tratamento de DM2, existe ainda uma relação dessa condição com a ocorrência de eventos cardiovasculares (ECVs). No ano de 2010, um estudo de metanálise demonstrou que o risco de doença cardíaca coronariana, de acidente vascular encefálico (AVE) e de mortes por complicações cardiovasculares é duas vezes maior em pacientes com DM2 do que em indivíduos que não a possuem (Emerging Risk Factors Collaboration *et al.*, 2010), fazendo com que a seleção do medicamento para a terapia farmacológica considere essencialmente sua segurança do ponto de vista cardiovascular (Ma *et al.*, 2021).

Os agonistas dos receptores de GLP-1, então, constituem a classe de antidiabéticos que tem demonstrado considerável redução de mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares, cooperando ativamente no tratamento e prevenção de ECVs (Heuvelman; Van Raalte; Smits, 2019). Dadas as circunstâncias, os efeitos cardioprotetores da utilização desses medicamentos se tornam o alvo do estudo desse trabalho, questionando assim os mecanismos envolvidos e os principais medicamentos da classe que são utilizados em pacientes com DM2.

1.1 O HORMÔNIO GLP-1 E SUA ATUAÇÃO NO ORGANISMO

Hormônio é, por significado, “uma molécula sinalizadora que é secretada no sistema circulatório de um animal e afeta a atividade bioquímica de tecidos distantes.” (Brown, 2018, p. 488). Dentre os muitos hormônios estudados por seus diversos efeitos no metabolismo humano, tem-se o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) (Nelson; Cox; Hoskins, 2022).

O pró-glucagon é um pró-hormônio expresso por células alfa (α) do pâncreas, pelo núcleo do trato solitário (NTS) e por células intestinais. Após ser liberado, sofre a degradação de suas proteínas por uma enzima e esse processamento dá origem a dois produtos distintos: o glucagon e o GLP-1. O GLP-1, de maneira distinta ao glucagon, não inibe a secreção de insulina e, apesar de ter sua síntese principal por células intestinais, sua síntese pancreática é regulada de acordo com altas concentrações de glicose e outros (Smith *et al.*, 2019).

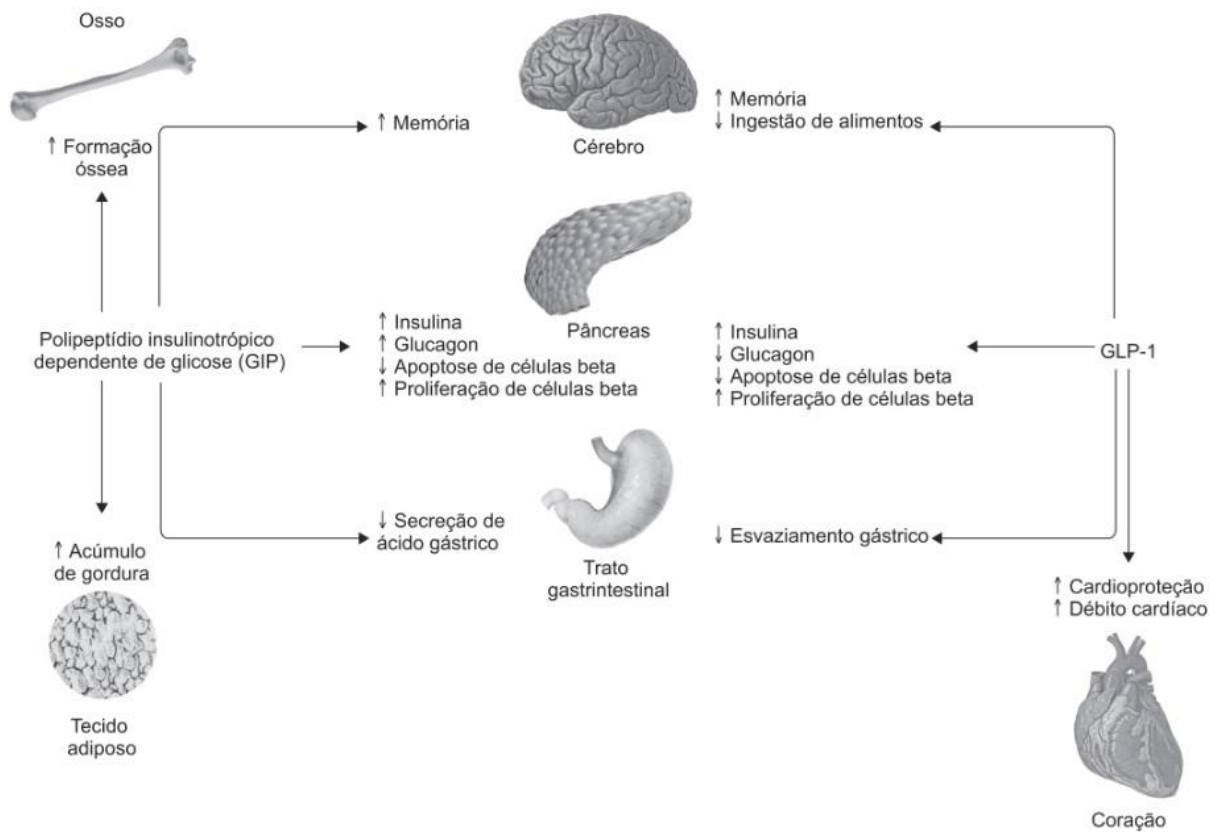
A principal atuação do GLP-1 se dá pela ligação aos receptores nas células beta (β) do pâncreas, que são as células secretoras de insulina e que expressam de

maneira considerável os receptores de GLP-1. Esses receptores são transmembranares, do tipo acoplados à proteína G e também são expressos em outros tecidos e células (Holst, 2019). Tal ligação a estes receptores estimula não apenas a produção de insulina, mas também de enzimas e transportadores envolvidos no metabolismo da glicose; além disso, considerando que a insulina e o glucagon são hormônios que atuam em condições opostas, o GLP-1 se torna capaz de inibir a secreção de glucagon pelas células alfa do pâncreas por estimular a secreção de insulina, o que não interfere na contrarregulação da liberação de glucagon e torna viável sua liberação perante hipoglicemia (Molina, 2021).

Por conta disso, o GLP-1 apresenta efeito incretínico juntamente com o hormônio GIP (Peptídeo Inibidor Gástrico), termo que se tornou um nome popular dentre a prática clínica e farmacológica e que diz respeito à capacidade de estimular a liberação de insulina. Tal estímulo se dá por meio da ingestão oral de glicose e faz referência à sua atuação após a ingestão de alimentos (Pedrosa *et al.*, 2022). Destaca-se, ainda, que esse estímulo insulínico acontece de maneira precoce no organismo, de modo que a insulina já é liberada antes que a glicose e outros nutrientes provenientes da digestão alcancem o pâncreas, o que contribui para seu efeito inibitório sobre a secreção de glucagon e sensibiliza rapidamente o metabolismo a atuar na presença da insulina (Ritter *et al.*, 2020, p. 413).

Devido à produção de pró-glucagon em locais extrapancreáticos, o GLP-1 apresenta outros efeitos, um exemplo disso são seus efeitos centrais relacionados ao controle do apetite. Como exemplo, um estudo publicado no início da década de 2000 por pesquisadores estadunidenses relacionou a administração periférica de leptina, o “hormônio da saciedade”, com a ativação dos neurônios produtores de GLP-1 em ratos, demonstrando assim que essa ativação está diretamente ligada ao apetite e, conseqüentemente, coopera na redução do peso corporal (Elias *et al.*, 2000 apud Müller, 2019). A Figura 1 demonstra os efeitos dos dois hormônios incretínicos, GIP e GLP-1, com as suas atuações pancreáticas e extrapancreáticas.

Figura 1 - Hormônios GIP e GLP-1 e seus locais de ação



Fonte: Nucci (2021, p. 1035)

1.2 OS EFEITOS GERAIS DOS AGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLP-1

Os agonistas dos receptores de GLP-1 são fármacos que se ligam aos receptores desse hormônio nas células beta e promovem efeito similar ao do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Essa classe apresenta efeitos hipoglicemiantes por alguns fatores principais: o aumento da secreção glicose-dependente de insulina, a supressão da secreção de glucagon e a desaceleração do esvaziamento gástrico, o que traz efeitos consideráveis na redução da glicemia após as refeições (Nauck *et al.*, 2020).

O retardo do esvaziamento gástrico leva à liberação desacelerada de alimentos pelo estômago, o que interfere na saciedade e reduz a sensação de fome. Esse efeito é responsável por reduzir o peso corporal, já que pela sensação de saciedade reduz-se a ingestão de alimentos, tendo este efeito considerável por esses fármacos na primeira hora após as refeições (Ard *et al.*, 2021).

Um dos estudos envolvendo as propriedades de vasodilatação do GLP-1

identificou sua capacidade de induzir a diminuição da resistência vascular da aorta torácica de ratos. De maneira curiosa, esse efeito se dá via receptores de glucagon quando em baixas concentrações de GLP-1 e, em altas concentrações, não houve a participação desses receptores (Sélley *et al.*, 2016). Outro estudo observou o envolvimento do GLP-1 na vasodilatação renal de ratos já hipertensos pela redução da resposta miogênica (Jensen *et al.*, 2020), o que pode interferir positivamente na condição de pacientes hipertensos.

Argumenta-se ainda que existe efeito anti-inflamatório por parte desses medicamentos. Foi observada a supressão na formação de células espumosas induzida pela forma oxidada do LDL (fator que exerce efeito citotóxico e se relaciona com a formação de placas ateroscleróticas), o que consistiu em um efeito sobretudo antiaterogênico em células macro fagocíticas humanas e que podem, então, contribuir na proteção de lesões ateroscleróticas (Ma *et al.*, 2021; Tashiro *et al.*, 2014).

1.3 OS AGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLP-1 E SUAS DIFERENÇAS

O primeiro análogo de GLP-1 a ser aprovado nos Estados Unidos, no ano de 2005, foi a exenatida. Esse medicamento é administrado pela via subcutânea e é uma versão sintética da exendina-4, molécula extraída da saliva de lagartos monstro-de-gila (*Heloderma suspectum*) que apresenta propriedade hipoglicemiante (Pedrosa *et al.*, 2022). A exenatida é considerada análoga do GLP-1 por apresentar homologia ao GLP-1 nativo acima de cinquenta por cento e, apesar de apresentar um tempo de meia-vida de cerca de 3,3 horas, é capaz de circular no organismo por 10 horas. Esse medicamento foi aprovado no Brasil em 2007 e sofre redução de sua depuração em pacientes que apresentam insuficiência renal, o que deve ser observado durante a prática clínica (Bandeira *et al.*, 2015).

Em 2013, aprovou-se outro análogo de GLP-1 relacionado à exendina-4, a lixisenatida. Como principais diferenças entre esses dois análogos, tem-se o tempo de meia-vida (3,3 horas para exenatida, 2,6 horas para lixisenatida) e a quantidade de injeções subcutâneas a serem administradas por dia (duas injeções para terapêutica da exenatida, apenas 1 injeção para lixisenatida). Entretanto, a lixisenatida não apresenta evidências de redução do *clearance* por pacientes com comprometimento renal (Pedrosa *et al.*, 2022).

Apesar da lixisenatida ter sido apresentada como o segundo análogo de GLP-1, não foi o segundo medicamento a compor a classe dos agonistas dos receptores de GLP-1. Em 2010, incluiu-se a esta classe de medicamentos a liraglutida que, de maneira distinta aos sintéticos da exendina-4, é estruturalmente semelhante ao GLP-1 humano e foi desenvolvida com tempo de meia-vida prolongado após consideráveis alterações farmacocinéticas (Madsbad; Holst, 2023).

Dentre os agonistas semelhantes ao GLP-1 endógeno, tem-se a liraglutida, semaglutida, dulaglutida e albiglutida. Em conformidade com as diferenças entre os análogos baseados em exendina, as principais diferenças entre esses medicamentos são a frequência de administração, seu tempo de meia-vida e sua ação, que pode ser curta, média ou prolongada. Recentemente, desenvolveu-se o medicamento semaglutida na forma de comprimido, o que representa os avanços dos estudos perante essa classe medicamentosa em ser efetiva e fornecer maior comodidade ao paciente exercendo os mesmos efeitos de sua aplicação subcutânea (Husain *et al.*, 2019). As demais diferenças entre os medicamentos se apresentam na Tabela 1, incluindo a classificação da ação desses medicamentos, sua via de administração e o ano em que foi aprovado para utilização como antidiabético pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Tabela 1 – Principais medicamentos da classe dos agonistas dos receptores de GLP-1 e suas principais diferenças farmacocinéticas e de utilização

Nome do medicam.	Ano de aprovação no Brasil	Tempo de meia-vida	Classific. da ação	Frequência de utilização	Via de adm.
Exenatida	2007	3,3 horas	Ação de curta duração	2 vezes ao dia	SC
Lixisenatida	2013	2,6 horas	Ação de curta duração	1 vez ao dia	SC
Liraglutida	2010	13 horas	Ação de média duração	1 vez ao dia	SC
Dulaglutida	2015	5/6 dias	Ação prolongada	1 vez na semana	SC
Albiglutida	2015	5/6 dias	Ação prolongada	1 vez na semana	SC
Semaglutida	2018	6 dias	Ação prolongada	1 vez na semana	SC
	2020	6 dias	Ação prolongada	1 vez ao dia	VO

Fonte: próprio autor.

1.4 EVENTOS CARDÍACOS ADVERSOS MAIORES (MACE)

Os Eventos Cardíacos Adversos Maiores, conhecidos como MACE em sua sigla em inglês, são os eventos cardíacos considerados irreversíveis e de declarada importância na clínica devido à necessidade de se identificar os fatores que conduzem a esses eventos. São eles: Infarto Agudo do Miocárdio não fatal (IAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC) não fatal e morte cardiovascular. Todos esses três eventos compõem os MACE de 3 pontos e apresentam desfechos que denotam risco cardiovascular; para o profissional de saúde, os MACE fazem parte dos eventos cujas intervenções devem ter o foco de evitá-los ou remediá-los (Poldervaart *et al.*, 2013).

Os desfechos primários observados em parte dos estudos de segurança cardiovascular são os MACE, que variam geralmente de 3 a 4 pontos. Os MACE de 4 pontos incluem os mesmos eventos dos MACE de 3 pontos, porém são mais amplos devido à inclusão do evento “hospitalização por angina instável”. Atualmente, os MACE são utilizados como um critério essencial na identificação de risco cardiovascular e integram grandes pesquisas no tema, cooperando também para a unificação da linguagem acerca dos critérios de risco cardiovascular, tanto na comunidade acadêmica quanto na comunidade científica (Aung; Roongsritong, 2022).

1.5 ENSAIOS DE RESULTADOS CARDIOVASCULARES E CARDIOPROTEÇÃO

Os estudos quanto à segurança cardiovascular objetivam estabelecer se há inferioridade (risco cardiovascular), não inferioridade (sem risco cardiovascular) e/ou superioridade (efeito cardioprotetor) acerca da segurança cardiovascular, tudo isso com base na ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores. Em 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um guia para a indústria farmacêutica relacionado ao desenvolvimento de medicamentos antidiabéticos, o qual contém recomendações relevantes para que o processo de desenvolvimento promova segurança cardiovascular aos pacientes com DM2, incluindo a exigência de ensaios clínicos voltados para os efeitos cardiovasculares (Kieffer; Robertson, 2019).

De maneira geral, esses ensaios são chamados de CVOTs, que é uma sigla em inglês para “*Cardiovascular Outcome Trials*” (Ensaio de Resultados Cardiovasculares em português), em que foram delineados para mensurar os efeitos

medicamentos estudados a longo prazo; portanto, os ensaios compararam os efeitos dos agonistas dos receptores de GLP-1 ao placebo e a duração dos ensaios concluídos até o momento foi de, no mínimo, 1 ano e meio (Andrikou *et al.*, 2019).

Em 2015, foi publicado o estudo “*Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*” (ELIXA), que teve por foco o estudo da utilização deste medicamento em pacientes com DM2 que sofreram, dentro de 180 dias antes da randomização, infarto do miocárdio (IM) ou hospitalização por angina instável. Um total de 6068 pacientes participaram do estudo, o tratamento com lixisenatida foi de aplicação diária por cerca de 2 anos e os resultados se basearam na primeira ocorrência de um dos MACE com pontuação 4. Os resultados demonstraram que a lixisenatida apresentou a não inferioridade quando comparada ao placebo na ocorrência desses eventos e sem diferenças significativas quando os eventos foram comparados de maneira isolada (Pfeffer *et al.*, 2015).

O estudo “*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*”, conhecido popularmente como LEADER, foi um estudo publicado em 2016 que teve início no ano de 2010. Neste período, os pesquisadores recrutaram indivíduos já diagnosticados com DM2 (9.340 pacientes no total) de 32 países diferentes. Todos eles foram tratados por, aproximadamente, 3 anos e 8 meses com liraglutida ou com placebo em aplicações diárias do tratamento. A faixa etária destes era de 50 anos ou mais para os que já tinham diagnóstico de DCVs e, para os que apresentavam múltiplos fatores de risco, a idade selecionada foi de 60 anos ou mais. Como resultados, observou -se que a liraglutida reduziu a ocorrência de MACE (Marso *et al.*, 2016).

De maneira semelhante ao estudo LEADER, o estudo “*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*” (SUSTAIN- 6) foi publicado no mesmo ano e recrutou participantes da mesma faixa etária, porém, além de DCVs estabelecidas, incluiu-se a condição de doença renal crônica na seleção. Com um total de 2.735 participantes, todos receberam injeção de semaglutida semanalmente por 2 anos e o desfecho se deu pela primeira ocorrência de algum dos MACE. Por este estudo, observou -se que a semaglutida reduziu significativamente os eventos de morte cardiovascular, IAM e AVC (Acidente Vascular Cerebral) não fatais quando comparada ao placebo.

Entretanto, só foi possível concluir que o medicamento apresenta não inferioridade devido ao delineamento do estudo, que observou apenas o desfecho primário sem ajustes para multiplicidade ou sem especificação prévia para o teste de superioridade, o que não permite considerar a superioridade por parte da semaglutida apesar de seus resultados. (Marso *et al.*, 2016; Cordiner; Fisher; Drummond, 2016).

Publicado em 2017, o ensaio “*Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*” (EXSCEL) reuniu 14.752 pacientes com ou sem doença cardiovascular estabelecida para receber exenatida semanalmente por 3 anos, buscando validar se este medicamento seria considerado não inferior na segurança cardiovascular pela ocorrência de MACE. Concluiu-se que a exenatida não apresentou nem inferioridade nem superioridade, apresentando-se neutra na ocorrência dos eventos quando comparado ao placebo (Holman *et al.*, 2017).

Com base nos estudos citados, nota-se que podem existir diferenças quanto ao potencial efeito dos medicamentos da classe e a ocorrência de MACE de 3 ou 4 pontos como desfecho após o tratamento, o que torna ainda mais necessária a execução de estudos clínicos voltados para seus efeitos em pacientes que já apresentam risco cardiovascular. Neste tema, acredita-se que a ênfase aos estudos clínicos desenvolvidos nesta temática e perfil cooperam para a elucidação do efeito cardioprotetor ocasionado pelos agonistas dos receptores de GLP-1.

Juntamente a isso, destaca-se a utilidade dos marcadores biológicos (ou biomarcadores) na clínica. Por definição, um biomarcador é “uma característica definida que é medida como iniciador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas” (Food And Drug Administration, 2016), sendo então utilizados para que se compreenda o atual estado clínico do paciente e as respostas ocasionadas pela intervenção medicamentosa. Por isso, faz-se necessária a aferição e análise de biomarcadores durante todo o processo dos estudos, pois servem como apoio no entendimento dos efeitos ocasionados pelos medicamentos (Rydén; Ferrannini; Mellbin, 2021) .

2. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a DM2 é uma doença crônica prevalente que, na maior parte dos casos, demanda terapia medicamentosa (Molina, 2021). Considerando o risco aumentado de eventos cardiovasculares devido a essa condição (Emerging Risk Factors Collaboration *et al.*, 2010), a utilização de medicamentos antidiabéticos que promovam efeito cardioprotetor se torna não apenas uma opção mais efetiva, mas também a mais adequada para a terapêutica neste perfil de pacientes. Tal cenário motiva o estudo dos mecanismos, efeitos e benefícios da utilização dos análogos de GLP-1 para que se aprofundem conhecimentos acerca de seu efeito cardioprotetor.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Conhecer as atuais evidências científicas acerca da utilização de agonistas dos receptores de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) no tratamento de DM2, objetivando identificar como se dá a cardioproteção decorrente da utilização dessa classe nesses pacientes e como isso se evidencia.

3.2 ESPECÍFICOS

- Investigar os principais medicamentos da classe que são utilizados nos estudos que verificam o efeito cardioprotetor dos agonistas dos receptores de GLP-1;
- Identificar os principais marcadores biológicos utilizados na composição dos estudos anteriormente citados;
- Descrever o que constitui a cardioproteção e sua relação com os efeitos ocasionados pela utilização dos agonistas dos receptores de GLP-1.

4. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura cuja abordagem se baseia no levantamento e seleção de estudos através de bases de dados para posterior análise dos métodos utilizados e interpretação dos resultados. Para isso, dispõe-se da i) identificação do problema; ii) busca ou amostragem na literatura; iii) coleta de dados; iv) análise crítica dos estudos incluídos; v) discussão dos resultados e vi)

apresentação da revisão integrativa (Souza *et al.*, 2010).

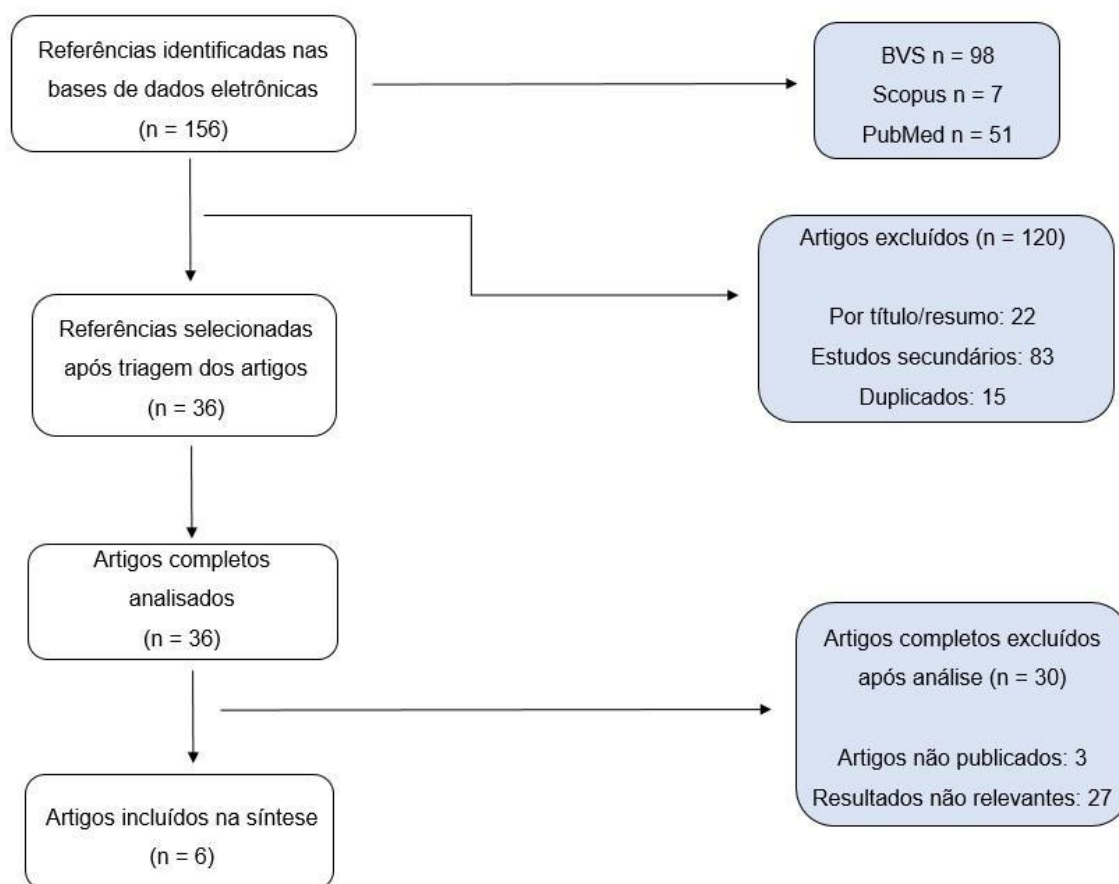
A pergunta norteadora se baseou nisso: “como identificar o efeito cardioprotetor por parte dos agonistas dos receptores de GLP-1 em pacientes com DM2 que os utilizam?”, em que a identificação do problema foi feita por meio da estratégia PICO tendo as seguintes definições de suas iniciais: P (problema/população) = pacientes com DM2; I (intervenção) = utilização de agonistas dos receptores de GLP-1; C (comparação) = não utilizado; O (outcome) = identificação de efeito cardioprotetor.

As bases de dados utilizadas foram: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus e PubMed, em que os descritores escolhidos para a busca nessas bases incluem “glucagon like peptide 1 receptor agonist OR glp-1 receptor agonists AND diabetes mellitus type 2 OR diabetes type 2 AND cardioprotective effect”, com a utilização dos descritores booleanos OR e AND. Após a busca, selecionou-se apenas estudos primários em humanos: ensaios clínicos randomizados e/ou controlados e/ou duplo-cegos, estudos de coorte e estudos caso-controle que foram publicados nos últimos 11 anos (de 2013 a 2023), tendo-se como critérios de exclusão artigos de meta-análises, revisões, monografias e artigos de outras línguas que não inglês, português ou espanhol. A limitação do ano de publicação dos artigos se deu visando que as evidências científicas reunidas neste trabalho fossem as mais atuais possíveis.

5. RESULTADOS

Na base de dados BVS, o total de artigos foi de 98; na Scopus um quantitativo de 7 artigos e na PubMed um total de 51 artigos que, somados, totalizaram 156 artigos. Desses 156, 48 artigos que eram confirmadamente estudos primários e voltados ao tema foram selecionados após a leitura de seus resumos; dentre os 48, 15 artigos estavam repetidos entre as bases de dados, totalizando então em 36 artigos para serem lidos na íntegra. Após a leitura completa dos artigos, 30 artigos foram excluídos por não terem sido publicados ou por seus resultados não se enquadrarem nos objetivos dispostos neste trabalho. Por fim, o total de artigos para compor os resultados deste trabalho é de 6 artigos. Para melhor observação da metodologia, dispõe-se de um fluxograma esquematizando este processo.

Figura 2 – Fluxograma de metodologia



Fonte: próprio autor.

Dentre os 6 estudos primários escolhidos, 4 deles são ensaios clínicos randomizados, 1 dos estudos é retrospectivo e 1 deles é ensaio clínico não randomizado. Esses dados foram resumidos na Tabela 2, demonstrando os estudos, seus tipos, os medicamentos utilizados e o ano em que o artigo foi publicado.

Tabela 2 – Estudos selecionados para composição dos resultados

Título	Referência	Tipo de estudo	Ano de publicação
Antidiabetic Molecule Efficacy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-A Real-Life Clinical Practice Study	Salmen <i>et al.</i> , 2023	Estudo retrospectivo	2023
Effects of Semaglutide and Empagliflozin on Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes.	Reppo; Jakobson; Volke, 2023	Ensaio clínico randomizado	2023
Metabolic improvement with short-term, glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment does not improve cardiac diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Bojer <i>et al.</i> , 2023	Ensaio clínico randomizado	2021
Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity.	Babenko <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico	2019

Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin.	Ferrannini <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico randomizado	2021
--	------------------------------------	----------------------------	------

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.	Leiter <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado	2020
--	--------------------------------	----------------------------	------

Fonte: próprio autor.

5.1 PRINCIPAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS

Dentre os medicamentos que a classe apresenta, os que foram utilizados nos estudos são: exenatida, lixisenatida, dulaglutida, liraglutida e semaglutida. Não houve representação por parte da albiglutida nestes estudos. O medicamento mais frequente nos estudos foi a liraglutida, que esteve presente em 50% dos artigos selecionados (um total de 3 artigos); em seguida, tem-se a dulaglutida, exenatida e semaglutida com a representatividade de 33,3% (2 artigos) e a lixisenatida em 16,7% (1 artigo). Os valores de porcentagem descritos estão dispostos no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Representação visual dos medicamentos da classe utilizados nos estudos que compõem os resultados



Fonte: autoria própria.

5.2 PRINCIPAIS MARCADORES BIOLÓGICOS

Dentre os estudos primários analisados, cada artigo teve um ou mais agonistas dos receptores de GLP-1 como parte do objeto de estudo, incluindo marcadores biológicos específicos para seu objeto de avaliação. O Quadro 1 resume a proposta de cada estudo juntamente com os marcadores estudados e os medicamentos utilizados.

Quadro 1 – Biomarcadores identificados nos estudos referentes aos agonistas dos receptores de GLP-1

Nome do artigo	Biomarcadores identificados	Agonistas dos receptores de GLP-1 utilizados no estudo
Antidiabetic Molecule Efficacy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-A Real-Life Clinical Practice Study	FC Glicemia de jejum HbA1c HDL-C IMC LDL-C PA diastólica PA sistólica TG Total-C	Dulaglutida, Exenatida e Lixisenatida
Effects of Semaglutide and Empagliflozin on Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes	Ceruloplasmina Circunf. Abdom. Ferritina Glicemia de jejum HbA1c IMC IL-6 PCR-as	Semaglutida

Metabolic improvement with short-term, glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment does not improve cardiac diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes	Albuminúria eGFR FC HbA1c HDL-C IMC LDL-C NT-pro-BNP PA diastólica PA sistólica PCR-as Retinopatia TG	Liraglutida
Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity	Adiponectina FC FR GIP Glicemia de jejum GLP-1 Grelina HbA1c HDL-C HOMA-IR HOMA-beta IMC Leptina LDL-C PA diastólica PA sistólica Peptídeo-C TG Total-C	Exenatida e Liraglutida

Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin	Albuminúria eGFR FC HbA1c IMC LDL-C PA diastólica PA sistólica TG	Dulaglutida
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	Albuminúria Creatinina sérica PA diastólica PA sistólica	Liraglutida e Semaglutida

Fonte: autoria própria

Na Tabela 3, é possível observar a classificação feita acerca dos biomarcadores que foram identificados nos estudos e que estão dispostos no Quadro 1. Os biomarcadores elencados foram classificados nas seguintes categorias de avaliação: controle glicêmico, perfil insulínico, perfil lipídico, perfil cardiovascular, perfil renal e parâmetros inflamatórios. Juntamente a isso, a tabela também apresenta a frequência com que os biomarcadores estavam presentes nos estudos.

Tabela 3 – Biomarcadores e frequência de aparecimento nos resultados

Categoria de Avaliação	Biomarcadores	Frequência (%)
Controle glicêmico	Glicemia de jejum	50
	HbA1c	83,3
	Retinopatia	16,7
Hormônios e índices relacionados à insulina	HOMA-beta	16,7
	HOMA-IR	16,7
	GIP	16,7
	GLP-1	16,7
	Grelina	16,7
	Leptina	16,7
	Peptídeo-C	16,7
Perfil lipídico	Adiponectina	16,7
	HDL-C	33,3
	IMC	83,3
	LDL-C	66,7
	TG	66,7
	Total-C	33,3
	Circunferência Abdominal	16,7
	Ferritina	16,7

Perfil cardiovascular	FC	66,7
	FR	16,7
	NT-pro-BNP	16,7
	PA sistólica e diastólica	83,3
Perfil renal	Albuminúria	33,3
	Creatinina sérica	16,7
	eGFR	16,7
Parâmetros inflamatórios	Ceruloplasmina	16,7
	IL-6	16,7
	PCR-as	33,3

Fonte: autoria própria.

Os principais biomarcadores foram aqueles citados e avaliados em, no mínimo, 60% dos estudos, incluindo-se então: hemoglobina glicada (HbA1c), Índice de Massa Corporal (IMC), pressão arterial sistólica e diastólica (83,3%) e colesterol-LDL (LDL-C), triglicerídeos (TG), frequência cardíaca (FC) (66,7%). Os demais estavam abaixo de 60%, sendo então classificados como biomarcadores menos frequentes nos estudos.

5.3 EFEITOS DOS AGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLP-1

Os objetivos dos estudos e os principais efeitos observados por parte dos medicamentos da classe estudados estão dispostos na Tabela 4. Os estudos com um ou mais agonistas dos receptores de GLP-1 apresentou semelhança em efeitos de redução da hemoglobina glicada, da glicemia de jejum e do peso corporal mesmo com diferentes períodos de tratamento com o medicamento.

Tabela 4 – Objetivo de estudo e principais efeitos ocasionados pelos agonistas dos receptores de GLP-1

Estudo (abrev.)	Agonistas dos receptores de GLP-1 utilizados	Período de tratamento e avaliação	Objetivo do estudo com a utilização dos agonistas dos receptores de GLP-1	Principais efeitos observados
Antidiabetic Molecule Efficacy [...]	Dulaglutida, Exenatida e Lixisenatida	Consulta inicial Após 24 semanas Após 48 semanas	Avalia a eficácia dos agonistas dos receptores de GLP-1 no tratamento de DM2 quando usados na prática clínica com outros medicamentos de glicose, sangue pressão arterial (PA) e medicamentos hipolipemiantes	Redução da glicemia de jejum Redução da HbA1c Redução do IMC

Effects of Semaglutide [...]	Semaglutida	Consulta inicial	Investigar os efeitos anti-inflamatórios da semaglutida	Redução da glicemia de jejum
		Após 12 semanas	visando compreender se seu efeito cardioprotetor tem relação com tal efeito anti-inflamatório	Redução da HbA1c
				Redução do IMC
				Redução dos níveis de ceruloplasmina
Metabolic improvement with short-term [...]	Liraglutida	18 semanas	Investigar se o tratamento de curto prazo com liraglutida melhora a função diastólica do ventrículo esquerdo	Redução da HbA1c em 0,47%/5,1 mmol/mol;
				Redução do peso corporal em 2,9kg

Predictors off Effectiveness [..]	Exenatida e Liraglutida	Consulta inicial Após 24 semanas	Identificar os preditores do impacto dos agonistas dos receptores de GLP-1 nos níveis de HbA1c, na redução de peso e melhora do perfil lipídico	Redução da circunferência abdominal em 6,6 cm Diminuição da glicemia de jejum em 36mg/dl Diminuição em 1% da HbA1c Redução do IMC (2,4kg/m²)
Similar cardiovascular outcomes [...]	Dulaglutida	Consulta inicial Após 2 semanas Após 12 semanas Após 24 semanas	Investigar o efeito da dulaglutida em pacientes com DM2 diagnosticada, com alto risco cardiovascular e que utilizavam metformina como terapia de base	A terapia de base com metformina não alterou o efeito da dulaglutida no risco de desfecho microvascular composto, morte por todas as causas e IC

The effect of glucagon like peptide 1 receptor agonists [...]	Liraglutida e Semaglutida	LEADER: até 5 anos SUSTAIN-6: 2 anos	Avalia o efeito cardiorrenal da liraglutida e semaglutida em eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e nefropatia por categorias de pressão arterial basal	Indica que a PA basal não interfere nos efeitos da liraglutida e da semaglutida em pacientes com DM2 para MACE e nefropatia
---	---------------------------	---	---	---

Fonte: próprio autor

6. DISCUSSÃO

O efeito cardioprotetor ocasionado pelos agonistas dos receptores de GLP-1 torna-se relevante para pacientes com alto risco cardiovascular, visando terapias medicamentosas seguras e que ocasionam maior qualidade de vida ao reduzir os fatores de risco cardiovascular. Tendo este enredo no presente trabalho, 6 estudos primários acerca do tema foram incluídos nos resultados, tornando possível a avaliação deste efeito correlacionando com os biomarcadores apresentados e revisando os principais efeitos da classe.

A liraglutida, medicamento da classe cuja duração de ação é classificada como média, foi o medicamento mais utilizado dentre os estudos. Isso pode estar relacionado ao fato de que este medicamento foi um dos primeiros a ter ensaios de resultados cardiovasculares, os CVOTs, cujo ensaio foi publicado no ano de 2015 (Davies *et al.*, 2022). Os resultados observados neste estudo, conhecido como LEADER, demonstram que a liraglutida foi capaz de reduzir a taxa da primeira ocorrência de MACE de 3 pontos (Marso *et al.*, 2016), o que coopera na sua utilização em estudos posteriores por sua afirmativa de redução na ocorrência de MACE. Além da notável redução dos riscos cardiovasculares citados, ensaios clínicos que compararam diretamente os medicamentos da classe demonstraram

que a liraglutida foi superior em reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) quando comparada com a albiglutida e exenatida, o que foi válido também para o parâmetro de redução de peso, sendo superior também à dulaglutida (Carvalho *et al.*, 2016).

Além disso, quanto ao custo-benefício da liraglutida, um estudo português apresentou que, em comparação com os demais medicamentos que foram utilizados no estudo (insulina glargina e sitagliptina), a liraglutida se mostrou como o medicamento de melhor custo-efetividade ao demonstrar boa relação entre custo e anos de vida ganhos por sua utilização (Cardoso *et al.*, 2015), o que coopera positivamente em seu uso clínico e na escolha dentre os agonistas dos receptores de GLP-1 a serem estudados. Ainda com relação ao custo-benefício, um recente estudo tailandês demonstrou a não rentabilidade acerca da adição da liraglutida nas diretrizes locais, entretanto, ressaltou que pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular teriam maior ganho de sua utilização do que as demais populações, o que acaba por favorecer também a escolha da liraglutida nos estudos referentes a essa população (Deerochanawong *et al.*, 2023). Com base no que foi disposto, é entendido que o conjunto de características apresentadas pela liraglutida não apenas justificam como também favorecem sua representatividade nos estudos clínicos voltados para a elucidação dos efeitos dos agonistas dos receptores de GLP-1.

Sabendo que o biomarcador é uma característica que permite mensurar os processos biológicos, Dhingra e Vasan (2017) argumentam que, de acordo com a Iniciativa de Medicina de Precisão implementada em 2015 nos Estados Unidos, os biomarcadores podem ser classificados como prognósticos, farmacodinâmicos ou preditivos. Dentre os principais biomarcadores utilizados nos estudos que foram incluídos no presente trabalho, observa-se que sua utilização se deu com o intuito de medir o efeito dos agonistas dos receptores de GLP-1 sobre os pacientes com DM2, sendo então classificados como biomarcadores farmacodinâmicos por esta ótica. Além disso, os biomarcadores de interesse se enquadram na avaliação do controle glicêmico e do perfil lipídico, o que está de acordo com o perfil dessa população em questão dos fatores de risco cardiovascular e que é confirmado por Babenko *et al.* (2019), que exemplificam alguns dos parâmetros metabólicos considerados como fatores de risco cardiovascular, incluindo: IMC, circunferência abdominal, PA e perfil lipídico.

Marcadores como IMC e circunferência abdominal estão associados a alterações metabólicas decorrentes do excesso de peso e da gordura abdominal, relacionando-se com as condições cardiovasculares. A mensuração das PAs (pressões arteriais), do perfil lipídico e da HbA1c (hemoglobina glicada) também se enquadram como fatores de risco para doenças cardiovasculares e são estudados não apenas em estudos envolvendo os agonistas dos receptores de GLP-1 (Chan et al., 2020). No ano de 2006, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou um estudo associando IMC e circunferência abdominal a fatores de risco cardiovascular, incluindo em sua metodologia biomarcadores como PA, triglicerídeos, LDL, HDL e de controle glicêmico (Rezende *et al.*, 2006). Supõe-se, ainda, que os biomarcadores de aparição menos frequentes foram avaliados para reforçar os achados dos parâmetros já citados ou para pesquisas mais específicas, como marcadores inflamatórios e/ou renais, dando uma visão mais ampla dos efeitos da utilização dos agonistas dos receptores de GLP-1.

Já é conhecido que o mecanismo de ação desses medicamentos promove secreção de insulina e supressão de glucagon (ambos mediados pelas concentrações de glicose), retardamento do esvaziamento gástrico e maior saciedade, apresentando nível considerável de eficácia na perda de peso e eficácia glicêmica sem a atribuição de risco de hipoglicemia (Nauck, 2016). Como observado nos resultados, mais de um estudo confirma esses efeitos por meio da redução da circunferência abdominal, perda de peso corporal, redução da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada e do IMC, o que está de acordo com o que a literatura apresenta sobre seus efeitos.

Atenta-se também para o fato de que o efeito do agonista dos receptores de GLP-1 dulaglutida não foi alterado pela terapia de base com metformina (Ferrannini *et al.*, 2021) e, apesar de não ser conclusivo para todos os medicamentos da classe, pode indicar que, assim como a dulaglutida, os medicamentos de ação prolongada podem exercer seus efeitos a nível glicêmico e de perda de peso sem a interferência de outros medicamentos antidiabéticos. Cabe ainda ressaltar que cada um dos estudos apresentou um tempo de duração e de avaliação diferentes, em que o ensaio clínico mais curto estudou a semaglutida por 12 semanas (Leiter *et al.*, 2020) e o mais longo foi o LEADER, que durou até 5 anos e compõe os resultados do estudo com a liraglutida e a semaglutida (Reppo; Jakobson; Volke, 2023). As

diferenças de metodologia, de delineamento de cada estudo e a não padronização acerca da idade, sexo e outros fatores étnico-sociais também são fatores limitantes para que se comparem os estudos entre si, necessitando-se de estudos comparativos entre os medicamentos da própria classe com populações semelhantes para uma avaliação pontual. Apesar disso, a diferença entre os tempos de tratamento nos estudos leva à mensuração dos efeitos dos agonistas dos receptores de GLP-1 a curto e a longo prazo, o que pode ser útil no entendimento geral de seus efeitos como classe e favorecer a tomada de decisões na clínica.

O efeito cardioprotetor é considerado um efeito multifatorial que envolve a avaliação de múltiplos parâmetros associados ao risco cardiovascular (Andrikou, 2019), o que justifica a necessidade de analisar variados marcadores biológicos durante a utilização dos agonistas dos receptores de GLP-1. Como já citado, os efeitos ocasionados pelos agonistas dos receptores de GLP-1 envolvem a redução na ocorrência de MACE e de morte cardiovascular, incluindo ainda em alguns estudos a redução do risco de hospitalização por IC e mortalidade por todas as causas (Aroda, 2018), o que representa claramente a segurança cardiovascular ocasionada por esses medicamentos. Nem todos os medicamentos da classe foram capazes de reduzir efetivamente a ocorrência de MACE, entretanto, em meta-análise incluindo 8 CVOTs que estudaram os efeitos dos agonistas de GLP-1, a classe como um todo foi capaz de reduzir o risco de MACE em 14% dentre 1 a 5 anos e em um total de 60.080 pacientes de DM2 (Giugliano *et al.*, 2021).

Os efeitos cardioprotetores adicionais já observados pela avaliação dos principais biomarcadores após utilização dos medicamentos da classe também se fazem notáveis, pois afetam diretamente os fatores relacionados a desordens metabólicas e complicações cardiovasculares. Para o paciente com DM2, cujo risco cardiovascular já é aumentado pela maior prevalência de dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial, também existe associação com o desenvolvimento de cardiomiopatia na diabetes. É reportado que a incidência de IC está relacionada com os valores médios anuais de HbA1c (Caramelli, 2021), em que a redução deste parâmetro em específico reforça o efeito cardioprotetor dos agonistas dos receptores de GLP-1 nos pacientes que podem estar desenvolvendo cardiomiopatia diabética.

A redução do peso corporal é um dos efeitos observados pelos medicamentos da classe pelos próprios CVOTs, notório em populações com DM2 e alto risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida (Davies *et al.*, 2023). Sabendo que a obesidade, assim como a DM2, está associada a um aumento do risco cardiovascular, os medicamentos da classe primariamente antidiabéticos estão sendo ampliados em sua utilização (ARD *et al.*, 2021); o estudo *Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity* (SELECT) está investigando o efeito da semaglutida em pacientes com excesso de peso e alto risco cardiovascular, em que o seu intuito é observar se a aplicação semanal de semaglutida 2,4 mg reduzirá o risco de ECVs ou não, sendo um estudo clínico randomizado que relaciona especificamente um agonista dos receptores de GLP-1 em uma população não necessariamente diabética e o seu impacto no risco cardiovascular (Ryan *et al.*, 2020). Outra evidência deste considerável efeito de redução de peso se confirma pela aprovação pela Anvisa da semaglutida como “outros hormônios e moduladores do metabolismo e da digestão”, o que amplia as possibilidades de utilização não apenas em pacientes com DM2, mas para pacientes obesos (Anvisa, 2023). Esse cenário permite que ainda mais efeitos dos agonistas dos receptores de GLP-1 sejam elucidados no que se diz respeito ao risco cardiovascular, ressaltando ainda mais seu valor como cardioprotetor.

7. CONCLUSÃO

Os agonistas dos receptores de GLP-1 são medicamentos que exercem efeito cardioprotetor ao reduzir a ocorrência de MACE; clinicamente, seus efeitos se refletem pelas alterações em alguns marcadores biológicos, observando-se principalmente a redução da HbA1c, da glicemia de jejum, do peso corporal e do IMC, o que confere efeito cardioprotetor adicional à redução dos eventos cardiovasculares em pacientes com DM2.

O estudo desta classe de medicamentos que, além de atual, tem sido utilizada em uma das doenças globalmente prevalentes se faz de extrema importância para a profissão farmacêutica, visto que é possível aprofundar conhecimentos acerca da farmacologia, bioquímica e de critérios clínicos indispensáveis para tornar o profissional farmacêutico íntegro em seus conhecimentos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta sobre medicamentos**. 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 04 jun. 2023.

ANDRIKOU, E. et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update. **Hellenic Journal of Cardiology**, v.60, p.347-351, 2019. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.11.008. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/30528435/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

ARD, J. et al. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. **Adv Ther.**, v. 38, p. 2821-2839, 2021. DOI: 10.1007/s12325-021-01710-0. Disponível em: <https://link-springer-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s12325-021-01710-0>. Acesso em: 25 jun. 2023.

ARODA, V. R. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. **Diabetes Obes Metab.**, 20 Suppl 1, p. 22-33, 2018. DOI: 10.1111/dom.1316. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/29364586/>. Acesso em: 16 nov. 2023.

AUNG, S. S. M.; ROONGSRITONG, C. A Closer Look at the HEART Score. **Cardiol Res.**, v. 13, n. 5, p. 255-263, 2022. DOI: 10.14740/cr1432. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/36405228/>. Acesso em: 01 jul. 2023.

BABENKO, A. et al. Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. **J Diabetes Res.**, v. 2019:1365162, 2019. DOI: 10.1155/2019/1365162. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944827/>. Acesso em: 20 out. 2023.

BANDEIRA, Francisco et al. **Endocrinologia e diabetes**. 3ª ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2015. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786557830369/pageid/821>. Acesso em: 26 maio 2023.

BOJER, A. S. et al. Metabolic improvement with short-term, glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment does not improve cardiac diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes Obes Metab.**, v. 23, n. 10, p. 2374-2384, 2023. DOI: 10.1111/dom.14480. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34189832/>. Acesso em: 17 out. 2023.

CARAMELLI, Bruno. **Tratamento das doenças clínicas no paciente cardiológico**. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2020, p. 53-58. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555762112/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright\]/4/2/8/1:248\[o%20%E2%80%93%2C%20FM\]](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555762112/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright]/4/2/8/1:248[o%20%E2%80%93%2C%20FM]). Acesso em: 19 nov. 2023.

CARDOSO, C. et al. Custo-Efetividade do Liraglutido: Comparação de Custos e Benefícios Relativamente a Insulina Glargina e Sitagliptina. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 10, n. 2, p.

78-88, 2015. Disponível em: https://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/3312/1/Rev%20Port%20Diabetes%202015_10_78.pdf. Acesso em: 19 nov. 2023.

CARVALHO, D. et al. Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 11, n. 4, p. 154-166, 2016. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-11-n%C2%BA-4-Dezembro-2016-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-154-166.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2023.

CHAN, S. W. et al. Impact of short-term bilberry supplementation on glycemic control, cardiovascular disease risk factors, and antioxidant status in Chinese patients with type 2 diabetes. **Phytoter. Res.**, v. 35, n. 6, p. 3236-3245, 2020. DOI: 10.1002/ptr.7038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599340/>. Acesso em: 23 nov. 2023.

CORDINER, R.; FISHER, M.; DRUMMOND, R. S. SUSTAIN-6: cardiovascular safety of a once-weekly GLP-1 receptor agonist. **Pract. Diab.**, v. 33, n. 8, p. 266-268, 2016. DOI: 10.1002/pdi.2051. Disponível em: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pdi.2051>. Acesso em: 10 dez. 2023.

DAVIES, M. J. et al. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes. **Cardiovasc Diabetol.**, v. 21:144, 2022. DOI: 10.1186/s12933-022-01575-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927730/>. Acesso em: 02 out. 2023.

DEEROCHANAWONG, C. et al. Cost–Utility of Liraglutide Plus Standard of Care Versus Standard of Care in People with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk in Thailand. **Diabetes Ther.**, v. 14, n. 3, p. 531-552, 2023. DOI: 10.1007/s13300-023-01371-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36719606/>. Acesso em: 21 nov. 2023.

DHINGRA, R.; VASAN, R. S. Biomarkers in Cardiovascular Disease: Statistical Assessment and Section on Key Novel Heart Failure Biomarkers. **Trends Cardiovasc Med.**, v. 27, n. 2, p. 123-133, 2017. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.07.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576060/>. Acesso em: 01 dez. 2023.

ELIAS, C. F. et al. Chemical characterization of leptin-activated neurons in the rat brain. **J. Comp. Neurol.**, v. 423, p. 261–281, 2000 apud MÜLLER, T. D. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Mol Metab.**, v. 30, p. 72-130, 2019. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31767182/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

Emerging Risk Factor Collaboration et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. **Lancet**, v. 375, n. 9733, p. 2215-2222, 2010. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60484-9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609967/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

FDA-NIH Biomarker Working Group. **BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource**. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), 2016, p. 49. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/. Acesso em: 22 nov. 2023.

FERRANNINI, G. et al. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. **Eur Heart J.**, v. 42, n. 26, p. 2565-2573, 2021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa777. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/33197271/>. Acesso em: 26 set. 2023.

GIUGLIANO, D. et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. **Cardiovasc Diabetol.**, v. 20:189, n. 1, 2021. DOI: 10.1186/s12933-021-01366-8. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/34526024/>. Acesso em: 12 nov. 2023.

HEUVELMAN, V. D.; VAN RAALTE, D. H.; SMITS, H. H. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. **Cardiovasc Res.**, v. 116, n.5, p. 916-930, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz323>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovasres/article/116/5/916/5673388?login=false>. Acesso em: 04 jun. 2023.

HOLMAN, R. R. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med.**, v. 377, n. 28, p. 1228-1239, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/28910237/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

HOLST, J.J. et al. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP -1. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 96, p. 46-55, 2019. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.04.014. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/31029770/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

HUSAIN, M. et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med.**, v. 381, p. 841-851, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/31185157/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

JENSEN, E. P. et al. GLP-1-induced renal vasodilation in rodents depends exclusively on the known GLP -1 receptor and is lost in prehypertensive rats. **Am J Physiol Renal Physiol.**, v. 318, p. 1409-1417, 2020. DOI: 0.1152/ajprenal.00579.2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32390511/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

KIEFFER, C. M.; ROBERTSON, A. S. Impact of FDA-Required Cardiovascular Outcome Trials on Type 2 Diabetes Clinical Study Initiation From 2008 to 2017. **Ther Innov Regul Sci.**, v. 16, 2019. DOI: 10.1177/2168479019860122. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311308/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

LEITER, L. A. 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.**, v. 22, n. 9, p. 1690-1695, 2020. DOI: 10.1111/dom.14079. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/32372454/>. Acesso em: 29 set. 2023.

MA, Xiaoxun et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic

potential. **Int J Biol Sci.**, v. 17, n. 8, p. 2050-2068, 2021. DOI: 10.7150/ijbs.59965. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34131405/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

MADSBAD, S.; HOLST, J. J. Cardiovascular effects of incretins: focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. **Cardiovascular Research**, v. 119, p. 886-904, 2023. DOI: 10.1093/cvr/cvac112. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/35925683/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

MARSO, S. P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med.**, v. 375, n. 4, p. 311-322, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/27295427/>. Acesso em: 29 maio 2023.

MARSO, S. P. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med.**, v. 375, n. 19, p. 1834-1844, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/27633186/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

MOLINA, P. E. **Fisiologia endócrina**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2021. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558040071/epubcfi/6/30\[%3Bvnd.vst.idref%3DC7.xhtml\]!/4\[MOLINA5ed_completo-11\]/2/20\[sigil_toc_id_180\]/1:20\[ti%20C\]](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558040071/epubcfi/6/30[%3Bvnd.vst.idref%3DC7.xhtml]!/4[MOLINA5ed_completo-11]/2/20[sigil_toc_id_180]/1:20[ti%20C]). Acesso em: 01 jun. 2023

NAUCK, M. A. et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes e state-of -the-art. **Mol Metab.**, v. 46, n. 101102, 2020. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/33068776/>. Acesso em: 22 jun. 2023.

NAUCK, M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **Diabetes Obes Metab.**, v. 18, n. 3, p. 203-216, 2016. DOI: 10.1111/dom.12591. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/26489970/>. Acesso em: 20 nov. 2023.

NELSON, D. L.; COX, M. M.; HOSKINS, A. A. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 8ª ed., 2022. Ed. Artmed. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558820703/epubcfi/6/46\[%3Bvnd.vst.idref%3Dparte_002.xhtml\]!/4/2/2/1:6\[te%20CII\]](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558820703/epubcfi/6/46[%3Bvnd.vst.idref%3Dparte_002.xhtml]!/4/2/2/1:6[te%20CII]). Acesso em: 12 jun. 2023.

NUCCI, G. **Tratado de Farmacologia Clínica**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737364/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3Dhtml4\]!/4/36/2](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737364/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3Dhtml4]!/4/36/2). Acesso em: 01 dez. 2023.

OVERGAARD, R. V. et al. Clinical pharmacokinetics of oral semaglutide: analyses of data from clinical pharmacology trials. **Clin Pharmacokinet**, v. 60, p. 1335-1348, 2021. DOI: 10.1007/s40262-021-01025-x. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/33969456/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

PEDROSA, M. R. et al. GLP-1 Agonist to Treat Obesity and Prevent Cardiovascular Disease: What

Have We Achieved so Far?. **Curr Atheroscler Rep.**, v. 24, p. 867-884, 2022. DOI: 10.1007/s11883-022-01062-2. Disponível em: <https://link-springer-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s11883-022-01062-2>. Acesso em: 18 jun. 2023.

PFEFFER, M. A. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. **N Engl J Med.**, v. 373, p. 2247-2257, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/26630143/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

PITITTO, B. A.; BAHIA, L.; MELO, K. Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2018. Disponível em: <https://diabetes.org.br/dados-epidemiologicos/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

POLDERVAART, J. M. et al. The impact of the HEART risk score in the early assessment of patients with acute chest pain: design of a stepped wedge, cluster randomised trial. **BMC Cardiovasc Disord.**, v. 13, p. 1-8, 2013. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/13/77>. Acesso em: 27 jun. 2023.

REPPPO, I.; JAKOBSON, M.; VOLKE, V. Effects of Semaglutide and Empagliflozin on Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes. **Int J Mol Sci.**, v. 24, 5714, n. 6, 2023. DOI: 10.3390/ijms24065714. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/36982786/>. Acesso em: 15 nov. 2023.

REZENDE, F. et al. Índice de massa corporal e circunferência abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 87, n. 6, p. 728-734, 2006. DOI: 10.1590/S0066-782X2006001900008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/Ns6bk3X8gNXFQqDfmxpH8yj/>. Acesso em: 18 nov. 2023.

RITTER, J. M. et al. **Rang & Dale: Farmacologia**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2020.

RYAN, D. H. et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. **American Heart Journal**, v. 229, p. 61-69, 2020. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.07.008. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/32916609/>. Acesso em: 01 dez. 2023.

RYDÉN, L.; FERRANNINI, G.; MELLBIN, L. Is cardioprotection with GLP-1 receptor agonists a class effect?. **Eur J Prev Cardiol.**, v. 28, n.1, p. 18-21, 2021. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa103. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/33623981/>. Acesso em: 27 jun. 2023.

SALMEN, T. et al. Antidiabetic Molecule Efficacy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-A Real-Life Clinical Practice Study. **Biomedicines**, v. 11:2455, n. 9, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11092455. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760896/>. Acesso em: 02 out. 2023.

SÉLLEY, E. et al. Vasodilator Effect of Glucagon: Receptorial Crosstalk Among Glucagon, GLP -1, and Receptor for Glucagon and GLP-1. **Horm Metab Res.**, v. 48, p. 476-483, 2016. DOI:

10.1055/s-0042-101794. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975347/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

SMITH, N. K. et al. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. **Neurochem Int.**, v. 128, p. 94-105, 2019. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.04.010. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez54.periodicos.capes.gov.br/31002893/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>. Disponível em: <https://journal.einstein.br/pt-br/article/revisao-integrativa-o-que-e-e-como-fazer/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

TASHIRO, Y. et al. A glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses macrophage foam cell formation and atherosclerosis. **Peptides**, v. 54, p. 19-26, 2014. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.12.015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978113004312>. Acesso em: 26 jun. 2023.