

O USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NO CONTROLE DA GLICEMIA E OS SEUS BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA
THE USE OF GLP-1 ANALOGUES IN BLOOD GLUCOSE CONTROL AND THEIR CARDIOVASCULAR BENEFITS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Jordanna Maia Onofre Pereira¹, Rodolfo de Abreu Carolino², Ocilma Barros de Quental³ e Jamaildo Padre de Araújo⁴

ARTIGO*Recebido:*

20/04/2023

Aprovado:

17/05/2023

*Palavras-chave:*Análogos de GLP-1.
Controle glicêmico.
Obesidade*Key words:*Occupational
Diseases.
Psychological
Exhaustion.
Medicine.**RESUMO**

Introdução: A obesidade configura-se como uma doença crônica que gera impactos sistêmicos e o uso de análogos de GLP-1 é considerado como coadjuvante terapêutico, fundamentalmente, para o controle glicêmico, e vai além, proporcionando benefícios cardiovasculares e seus mecanismos, dentre outras pautas relevantes. **Objetivos:** Analisar os efeitos dos análogos de GLP-1 além do efeito hipoglicemiante, associando-os à prevenção de doenças cardiovasculares, diminuição dos lipídeos no sangue e à ação anti-inflamatória. **Metodologia:** Revisão narrativa, com busca de artigos, pesquisas e periódicos, nas bases de dados MEDLINE, SciELO e LILACS. Para a pesquisa, utilizou-se os descritores “obesidade”, “controle glicêmico”, “análogos de GLP-1” e “cardiovasculares” empregados junto ao operador booleano AND. Como critérios de inclusão, publicações datadas dos últimos sete anos, em português ou inglês e com texto completo. Os critérios de exclusão foram pautados em textos duplicados ou repetitivos, bem como, aqueles que exploravam o tema sem considerar o núcleo central (análogos de GLP-1 e controle glicêmico). **Resultados:** anota-se que as substâncias análogas ao GLP-1 são teoricamente seguras para o controle da glicemia, constituindo possíveis alternativas às substâncias supracitadas.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is configured as a chronic disease that generates systemic impacts and the use of GLP-1 analogs is considered as an adjuvant therapy, primarily for glycemic control, and goes beyond, providing cardiovascular benefits and its mechanisms, among other relevant guidelines. **Objectives:** To analyze the effects of GLP-1 analogs beyond the hypoglycemic effect, associating them with cardiovascular disease prevention, blood lipid-lowering, and anti-inflammatory action. **Methodology:** Narrative review, with a search of articles, research, and periodicals, in MEDLINE, SciELO, and LILACS databases. The descriptors "obesity", "glycemic control", "GLP-1 analogs" and "cardiovascular" were used together with the Boolean operator AND. Inclusion criteria were publications dated within the last seven years, in Portuguese or English, and with full text. The exclusion criteria were based on duplicate or repetitive texts, as well as those that explored the theme without considering the central core (GLP-1 analogs and glycemic control). **Results:** It is noted that GLP-1 analogs are theoretically safe for glycemic control, constituting possible alternatives to the aforementioned substances.

¹Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria;

²Docente do Centro Universitário Santa Maria;

³Docente do Centro Universitário Santa Maria;

⁴Docente do Centro Universitário Santa Maria;

1. INTRODUÇÃO

A obesidade apresenta-se como uma epidemia de saúde pública e, apesar de tantas inovações relativas à saúde, a sua prevalência é alta. A patogênese da doença é resultado de uma interação entre suscetibilidade genética, estilo de vida e ambiente. Configura-se como crônica e está diretamente ligada a fisiopatologia do diabetes mellitus (KUSHNER, 2020).

Algumas outras comorbidades são desencadeadas devido a obesidade como doenças cardiovasculares, distúrbios gastrointestinais, distúrbios musculoesqueléticos, doenças respiratórias e transtornos psicológicos (KUSHNER, 2020). A perda de peso é recomendada para todos os pacientes obesos relacionando-se com a melhora de vida, redução do risco cardiovascular, do risco de desenvolver diabetes tipo 2 e da gravidade da apneia obstrutiva do sono (SCOTT, 2015).

Importa destacar que apenas a mudança no estilo de vida nem sempre é suficiente para redução do peso devido as questões hormonais, metabólicas, neuronais que são ligadas a própria doença. Diante desse panorama, os medicamentos antiobesidade podem funcionar como cruciais na potencialização e manutenção da perda de peso (DAVIES, 2015).

O *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) trata-se de uma substância que regula o metabolismo da glicose por meio da elevação da liberação de insulina e inibição da secreção de glucagon, logo, é uma incretina (PARKER, 2015). Secretado pelas células L intestinais em resposta à glicose e outros nutrientes ingeridos, o GLP-1 induz a secreção de insulina através do *glucagon-like peptide 1 receptor* (GLP-1R), mecanismo este regulado pela glicose (MOSTAFA, 2015).

O GLP-1R também está envolvido no controle da glicose pelos agonistas do GLP-1, além do retardamento do esvaziamento gástrico e redução de apetite (MOSTAFA, 2015). O seu mecanismo de ação engloba a interação com um receptor que pertence à subfamília dos receptores de glucagon acoplados à proteína G nas células β - pancreáticas, que leva a liberação de insulina quando há um aumento da glicemia (DAVIES, 2015).

Existem análogos do GLP-1 bastante conhecidos, alguns deles são: liraglutida, a albiglutida, a dulaglutida, a exenatida e a lixisenatida, drogas que possuem meia vida maior que a do hormônio endógeno (NOLEN-DOERR E, STOCKMAN MC, RIZO I, 2019). Levando-se em consideração a importância do estudo da obesidade e das maneiras de auxiliar a perda de peso, o presente estudo objetiva relatar a eficácia e os benefícios da utilização dos análogos de GLP-1 no controle da glicemia e na redução de peso em adultos obesos.

Além do seu efeito sobre o metabolismo da glicose, outras importantes ações fisiológicas do hormônio foram observadas no fígado, nas células lipídicas, no rim, nos vasos sanguíneos, no músculo esquelético, no pâncreas, no coração e no cérebro. As contribuições cardiovasculares merecem destaque por demonstraram-se como algo mais recentemente estudado e comprovado correlacionando-se com os análogos de GLP-1.

O estudo mais famoso com a liraglutida (GLP-1 há mais tempo sendo comercializado) demonstrou redução do desfecho primário em 13%, com 22% em morte cardiovascular e 15% em morte total, dados estatisticamente relevantes. Nesse estudo, 80% da população possuía eventos prévios e os 20% elevado risco cardiovascular (idade avançada, fatores de risco). Tal resultado alterou guidelines de tratamento de diabetes com bulas modificadas indicando a medicação para atenuar eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes DM2 de alto risco cardiovascular. A semaglutida e a albiglutida, outros análogos de GLP-1, mostraram-se eficientes na diminuição de desfechos primários (VERMA, 2018).

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, descritivo exploratório com o intuito de demonstrar os quanto análogos de GLP-1 são eficazes em relação ao controle da glicemia e obesidade. Para responder de forma objetiva a pergunta central desse estudo, está sendo utilizada a estratégia PVO (População, Variável e Outcomes). Tal estratégia proporciona uma busca rigorosa das evidências científicas relativa ao objeto. Desta maneira, a estratégia PVO foi formulada do seguinte modo: P – pessoas obesas ou com sobrepeso, V- análogos de GLP-1 e sua importância O – identificar as benesses dos análogos de GLP-1 no controle da glicemia e benefícios cardiovasculares.

Para este trabalho, foram utilizados recursos de pesquisa sítios da Internet, como, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE via PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Na busca de artigos, utilizou-se os seguintes descritores: Obesidade. Controle glicêmico. Análogos de GLP-1.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. OBESIDADE

Pode-se definir obesidade como sendo uma doença crônica ocasionada pelo depósito exarcebado de tecido adiposo no organismo e é configurada pelo IMC (índice de massa corporal) igual ou superior a 30 kg/m². Tal doença demonstra riscos de desenvolvimento de doenças graves como: hipertensão, diabetes, distúrbios reprodutivos, certos tipos de câncer, dentre outros. Ainda pode afetar drasticamente a vida do indivíduo devido aos estigmas sociais, levando a depressão ou outros problemas de cunho psicológico, como os distúrbios alimentares. (GADDE, 2018).

A origem da obesidade, tida como problema de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde, se dá por intermédio de diversos fatores: comodismo, alterações psicológicas (estresse, ansiedade, depressão), sedentarismo, má alimentação. Dentre as principais doenças relacionadas à obesidade, destaca-se o Diabetes Mellitus tipo 2 (GADDE, 2018).

O diabetes mellitus é uma doença caracterizada por diversas modificações metabólicas e englobando uma produção hepática de glicose inadequada reduzida a sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina, secreção elevada de glucagon e por um declínio da função do pâncreas na produção de insulina, como decorrência da degradação das células β . É observada como um grupo de distúrbios metabólicos com etiologias variadas, que proporcionam em comum a hiperglicemia crônica, que vem acompanhada de alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas (FRUH, 2017).

O DM tem como aspecto principal a não produção de insulina pelo pâncreas ou a não resposta celular à insulina produzida, levando, então, a uma deficiência na secreção e/ou ação do hormônio insulina (GILBERT, 2020).

O DM tipo 2 é desencadeado pela redução da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito da insulina. Essa sensibilidade reduzida à insulina é comumente descrita como resistência à insulina. Para ultrapassar a resistência à insulina e evitar o acúmulo de glicose no sangue, deve haver um aumento na quantidade de insulina secretada. Outro fator que pode desencadear um quadro hiperglicêmico, é a alteração na produção da glicose pelo fígado e músculos (que pode ser surgir em decorrência da intolerância à insulina), onde ocorreria a inibição da gliconeogênese (GILBERT, 2020).

Com o desenvolvimento acerca dos mecanismos de regulação da glicose, a investigação na área da diabetes tem-se desenvolvido em diferentes direções, com o intuito de encontrar novas opções terapêuticas. Neste contexto, surgiram os fármacos que potenciam ou mimetizam as incretinas, hormonas intestinais libertadas em resposta à ingestão alimentar, com efeito glicose-dependente na secreção de insulina (RYAN, 2015).

As incretinas são hormônios secretados pelas células endócrinas que se localizam no epitélio do intestino delgado. Exercem papel fundamental na modulação da resposta das ilhotas de Langerhans e potencializam a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas decorrentes do aumento dos níveis de glicemia após ingestão de alimentos (RYAN, 2015).

Os hormônios incretinas tiveram suas propriedades insulínótropicas, (capacidade de estimular a ação e secreção da insulina) identificadas em meados da década de 60. Pesquisadores avaliaram que o grau de secreção das incretinas está relacionado com a quantidade de glicose administrada (RYAN, 2015):

Os dois principais hormônios incretina são: peptídeo insulínótropico dependente de glicose (GIP) e peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1). São produzidos pelo trato gastrointestinal e liberados logo após a administração de alimentos, onde o GIP é secretado pelas células K localizadas no duodeno e jejuno, e o GLP-1 é clivado do pró-glucagon intestinal e secretado pelas células L, localizadas no íleo e cólon. GIP e GLP-1 são inativados rapidamente por clivagem pela enzima dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4) (SÁNCHEZ, 2017, P. 1851).

As incretinas possuem a missão de estimular a secreção de insulina e a proliferação de células beta. Também demonstram outros efeitos, onde o GIP acelera o esvaziamento gástrico e o GLP-1 retarda tal esvaziamento, intensifica a secreção de insulina, diminui a secreção do glucagon e minimiza a quantidade de glicose circulante (SANCHEZ, 2017).

3.2. A FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE EM CONEXÃO COM O DIABETES

Os estudos deixaram claro que o tratamento de pacientes diabéticos com GLP-1 aumentou a multiplicação e diminuição do apoptose das células beta pancreáticas. Além de tal fator, houve redução significativa do peso corporal, além do GLP-1 atuar diretamente sobre as células beta, interagindo com os receptores do GLP-1, o hormônio da incretina possui outros efeitos que ocorrem por intermédio de vias indiretas. Um deles, é a ativação das vias vagais ascendentes, que ocasiona a interligação no centro do sistema nervoso central, gerando assim uma comunicação com o pâncreas, fígado e tecidos periféricos. Os efeitos relacionados ao

GLP-1 sobre a melhora da função e da sensibilidade das células beta são propriedades dos miméticos da incretina, como exemplo a liraglutida (DAVIES, 2015).

Liraglutida tem se mostrado resolutive em ensaios e os resultados de perda de peso estão associados principalmente às doses superiores aos 1,8g semanais utilizados para o manejo de pacientes diabéticos. Um estudo de fase III de 26 semanas comparou o tratamento por 10 mcg de exenatida duas vezes ao dia com 1.8mg semanais de liraglutida. A diferença foi de média de 3,24kg da linha de base para aqueles que usavam liraglutida contra 2,87 kg dos sob tratamento com exenatida, uma diferença considerada não significativa ($p = 0.2235$) (CRANE J, et al., 2016, p. 101).

Com base nos estudos revisados até a presente data, conclui-se que os análogos do GLP-1 são drogas potencialmente promissoras para controle de glicemia e perda de peso em adultos obesos. Os análogos de GLP-1, sobretudo a Liraglutida utilizada na dose 3 mg por dia, demonstraram ser opções terapêuticas seguras e eficazes para a redução de 5 a 15% do peso corporal, se usados de modo contínuo e associada a dieta e atividade física. Os estudos acrescentados posteriormente serão fundamentais para avaliação dos efeitos a longo prazo dessas substâncias análogas (VERMA, 2018).

3.3. A IMPORTÂNCIA DOS ANÁLOGOS DE GLP-1 ALÉM DO CONTROLE DE GLICEMIA

De acordo com o estudo cardiovascular mais famoso, o LEADER, a liraglutida, análogo de GLP-1 demonstrou-se eficaz na diminuição de desfechos primários em 13%. Tal resultado modificou a forma de se enxergar tais medicamentos usufruindo-se disso para modificar a guidelines de tratamento de diabetes. A medicação é indicada para reduzir eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes DM2 (VERMA, 2018).

Tida como o análogo de GLP-1 mais potente em relação a redução de glicemia e do peso, seu estudo principal (SUSTAIN, 6) demonstrou redução do desfecho primário, fundamentalmente, diminuição de acidente vascular cerebral (AVC). O ponto adverso foi um leve aumento em retinopatia diabética que, possivelmente, possui conexão com a queda drástica da HbGlica (MARSO, 2016).

Diversos estudos foram produzidos com o intuito de criar evidências científicas sobre a segurança de análogos de GLP-1 nos resultados cardiovasculares. Estão sendo levados em consideração nesta pesquisa aqueles que demonstraram a eficácia de tais medicamentos para o controle de riscos cardiovasculares (FALUDI, 2017).

O Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6) analisou a segurança cardiovascular em 3.297 pacientes diabéticos tipo 2 randomizados para uso de semaglutida versus placebo. Oitenta e três por cento (n = 2.735) dos pacientes apresentavam doença cardiovascular estabelecida e/ou doença renal crônica. O semaglutida demonstrou tanto não inferioridade quanto superioridade em endpoint primário composto de morte cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal (6.6% versus 8.9%; HR, 0.74; 95% IC, 0.58-0.95; p < 0.001 para não inferioridade; p = 0.02 para superioridade), sendo a redução suportada pela menor taxa de AVC não fatal (1,6% no grupo do semaglutida vs.2,7% no grupo placebo, HR 0,61, IC95% 0,38-0,99, P=0,04). O risco de morte cardiovascular foi semelhante (2,7% no grupo tratado vs.2,8% no grupo placebo; HR 0,98, IC95% 0,65-1,48) (FALUDI, 2017).

A semaglutida oral representa a primeira agonista do receptor GLP-1 a ser estudado em ensaios clínicos de fase 3 para o tratamento de Diabetes tipo 2. Na inovação peptídica para o tratamento precoce do diabetes 1 (PIONEER 1) julgamento, a superioridade de todos as três doses de semaglutida oral administradas uma vez por dia durante 26 semanas na redução da HbA1c foi confirmado versus placebo. A dose mais alta de semaglutida oral estudada (14 mg por dia) resultou em uma redução média de 1,5%, de uma HbA1c basal de 8,0% (64 mmol/mol) para uma HbA1c final de 6,5% (47 mmol/mol) e um peso corporal redução de 4,1 kg, com 80% dos pacientes atingir uma meta de HbA1c de 7% (53 mmol/mol) (ROSENSTOCK, 2019).

Esses dados são comparáveis aos observados com semaglutida subcutânea em uma população semelhante no estudo SUSTAIN 1. Semelhante à fase 2 do ensaio de semaglutida oral, foi observada perda de peso dependente da dose, com um efeito estatisticamente significativo de semaglutida oral no peso corporal versus placebo observado em doses mais altas. As descobertas do estudo atual também são consistentes com as reduções dose-dependentes de basal em HbA1c e peso corporal observado no estudo PIONEER 3, que comparou semaglutida oral com sitagliptina em pacientes adultos com diabetes tipo 2 por até 78 semanas (ROSENSTOCK, 2019).

Notavelmente, os pacientes incluídos no PIONEER 3 tiveram mais diabetes avançado do que aqueles em PIONEER 1 diabetes foi de maior duração em linha de base (8,6 vs. 3,5 anos, respectivamente) e não controlado com metformina isolada ou com sulfonilureia na entrada do estudo (ROSENSTOCK, 2019).

O perfil de segurança da semaglutida oral foi geralmente consistente com o relatado para semaglutida subcutânea e a classe de agonista do receptor GLP-1. Como esperado, o

mais frequente eventos adversos foram gastrointestinais, em particular náusea leve a moderada. Como menos eventos de náusea foram observados com início de semaglutida oral em doses no estudo de fase 2, uma dose escalção foi usada no presente julgamento para ajudar a mitigar efeitos gastrointestinais adversos (ROSENSTOCK, 2019).

Consequentemente, a proporção de pacientes que relatam eventos gastrointestinais e o número de descontinuações do produto em estudo devido a eventos adversos foram ambos baixos. Da mesma forma, e de acordo com a classe de agonistas do receptor GLP-1, PIONEER 3 também identificaram efeitos adversos gastrointestinais eventos, incluindo náuseas transitórias, como eventos adversos mais comuns relatados por pacientes em uso de semaglutida oral (ROSENSTOCK, 2019).

O presente estudo tem várias considerações que podem influenciar a interpretação e generalização dos dados. Esse estudo recrutou pacientes cujo diabetes estava sendo controlado apenas com dieta e exercício na entrada do julgamento, e a média a duração do diabetes foi de apenas 3,5 anos. Além disso, a semaglutida oral foi administrada como monoterapia de primeira linha, enquanto a metformina é geralmente recomendado como farmacoterapia de primeira linha no manejo de diabetes tipo 2 (ROSENSTOCK, 2019).

No endpoint secundário composto de morte cardiovascular, IAM não fatal, AVE, revascularização (coronária ou periférica) ou hospitalização por AI ou IC, o semaglutida foi superior ao placebo (HR, 0.74; 95% CI, 0.62-0.89). Não houve diferença entre os grupos com relação à mortalidade por todas as causas ou por causas cardiovasculares (HR, 1.05; 95% CI, 0.74-1.50; e HR, 0.98; 95% CI, 0.65-1.48, respectivamente), assim como hospitalizações por IC (HR, 1.11; 95% CI, 0.77-1.61). Nefropatia ocorreu em 3,8% no grupo recebendo semaglutida vs.6,1% no grupo placebo (HR 0,64, IC95% 0,46-0,88, P=0,005) (FALUDI, 2017).

O estudo LEADER (Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes), em 2016, foi realizado com o propósito de analisar a segurança cardiovascular da liraglutida em uma população diabética de alto risco cardiovascular. Foi um estudo de longo prazo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O desfecho composto primário foi ocorrência de morte por doença cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. A primeira hipótese verificada foi a de não inferioridade hierarquizada para a hipótese de superioridade entre liraglutida e placebo. Foram randomizados 9.340 pacientes, dos quais mais de 10 % (por volta de 900 indivíduos) que foram acompanhados por uma média de 3,8 anos (MARSO, 2016).

Os resultados mostraram uma redução significativa de 13 %) no risco do desfecho primário no grupo liraglutida quando comparado ao grupo placebo. Além disso, houve uma redução de morte por causa cardiovascular de 22% no grupo de pacientes que recebeu liraglutida (IC 95% 0,66-0,93; p = 0,007). Houve redução em 15% de mortalidade por todas as causas no grupo liraglutida quando comparados ao grupo placebo (IC 95%, 0,74-0,97; P = 0,02) (MARSO, 2016).

O UKPDS foi o mais importante estudo que avaliou o impacto do controle glicêmico na prevenção das complicações crônicas do DM tipo 2. Neste estudo, o tratamento intensivo com insulina ou sulfoniluréias não reduziu significativamente o número de eventos cardiovasculares, mas uma sub-análise sugeriu que a redução da hemoglobina glicada em 1% associava-se com uma redução de 18% na ocorrência de IAM e de 15% na de AVC. A metformina foi a medicação que trouxe os melhores resultados no que se refere à prevenção de DCV (DORMANDY, 2005).

Levando-se em consideração as evidências dispostas nos estudos, há embasamento teórico que proporcione a segurança com o uso de análogos de GLP-1 em portadores de doenças cardiovasculares. Dentre as medicações estudadas, a empaglifozina, canaglifozina, liraglutida e semaglutida demonstraram não apenas segurança como redução em eventos cardiovasculares e morte. Estas evidências modificaram antigos preceitos no tratamento do diabetes em portadores de doenças cardiovasculares trazendo ótimos benefícios.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, evidencia-se que a diabetes é uma patogênese oriunda de uma interação entre suscetibilidade genética, estilo de vida e ambiente. Ademais, o *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) é substância que regula o metabolismo da glicose por meio da elevação da liberação de insulina e inibição da secreção de glucagon, logo, é uma incretina. Contudo, destaca-se que outras substâncias também são capazes de regular a glicemia, como liraglutida, albiglutida, dulaglutida, exenatida e lixisenatida, sobretudo, a primeira.

Portanto, anota-se que as substâncias análogas ao GLP-1 são teoricamente seguras para o controle da glicemia, constituindo possíveis alternativas às substâncias supracitadas. Neste viés, o presente artigo desenvolveu a problemática e cumpriu os objetivos estabelecidos, concretizando-se como produção científica relevante ao tema proposto inicialmente.

REFERÊNCIAS

- AL-DWAIRI, A. et al. Glucagon-like peptide-1 exerts anti-inflammatory effects on mouse colon smooth muscle cells through the cyclic adenosine monophosphate/nuclear factor- κ B pathway in vitro. **Journal of Inflammation Research**, v. Volume 11, p. 95–109, mar. 2018.
- CRANE, J.; MCGOWAN, B. The GLP-1 agonist, liraglutide, as a pharmacotherapy for obesity. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 7, n. 2, p. 92–107, 16 dez. 2015.
- DAVIES, M. J. et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes. **JAMA**, v. 314, n. 7, p. 687, 18 ago. 2015.
- DORMANDY, J. A. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 366, n. 9493, p. 1279–1289, 8 out. 2005.
- FALUDI, A. et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 6, 2017.
- GADDE, K. M. et al. Obesity: pathophysiology and management. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 1, p. 69–84, jan. 2018.
- GILBERT, M. P.; PRATLEY, R. E. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 3 abr. 2020.
- KUSHNER, R. F. et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. **Obesity**, v. 28, n. 6, p. 1050–1061, 22 maio 2020.
- MARSO, S. P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 311–322, 28 jul. 2016.
- NOLEN-DOERR, E.; STOCKMAN, M. C.; RIZO, I. Mechanism of Glucagon-Like Peptide 1 Improvements in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. **Current Obesity Reports**, v. 8, n. 3, p. 284–291, 23 maio 2019.
- PARKER, J. A. et al. Glucagon and GLP-1 inhibit food intake and increase c-fos expression in similar appetite regulating centres in the brainstem and amygdala. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 37, n. 10, p. 1391–1398, 1 out. 2013.
- ROSENSTOCK, J. et al. Effect of Additional Oral Semaglutide Vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults with Type 2 Diabetes Uncontrolled with Metformin Alone or with Sulfonylurea. **JAMA**, v. 321, n. 15, p. 1466, 16 abr. 2019.
- SÁNCHEZ-GARRIDO, M. A. et al. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. **Diabetologia**, v. 60, n. 10, p. 1851–1861, 21 jul. 2017.

SCOTT, L. J. Liraglutide: A Review of Its Use in the Management of Obesity. **Drugs**, v. 75, n. 8, p. 899–910, maio 2015.

SM, F. **Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024553/>>. Acesso em: 15 abr. 2023

VERMA, S. et al. Liraglutide Reduces Cardiovascular Events and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus Independently of Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Statin Use. **Circulation**, v. 138, n. 15, p. 1605–1607, 9 out. 2018.