

As implicações do uso terapêutico de liraglutida em pacientes diabéticos

Implications of liraglutide in diabetic patients

Las implicaciones del uso terapéutico de liraglutida en pacientes diabéticos

Recebido: 01/08/2024 | Revisado: 18/08/2024 | Aceitado: 19/08/2024 | Publicado: 23/08/2024

Carlos Gonzaga Melo Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4099-0016>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: carlosfilho_2009@hotmail.com

Pedro de Carvalho Figueredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5629-1543>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: pedrodecarvalhofigueredo@gmail.com

Leticia Batalha Marinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5782-691X>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: Lbatalhamarinho@gmail.com

Ana Luiza Fernandes Raposo Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-079X>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: Ana.fernandesraposom@gmail.com

Renata Correia Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2223-6551>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: renata25correia@gmail.com

Rafael Sousa Araújo Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4248-1933>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: rafasousaraujo@gmail.com

João Rafael Raposo Martins Ulisses

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7135-6958>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: joaorafaelraposo@gmail.com

Maria Luiza Tenório Dantas Britto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3413-6825>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: malutdbritto@hotmail.com

Gisele Chaves Da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1960-4797>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: giselefreitas099@gmail.com

Gabriela Alencar Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2050-7234>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: Gabi.freitas321@hotmail.com

Vânia Maria Carvalho Jansen

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9359-7026>
Universidade Ceuma, Brasil
E-mail: Vaniamariacarvalhojansen@gmail.com

Resumo

O *Diabetes Mellitus* (DM) consiste em uma doença multifatorial, entre eles a resistência periférica, associada a maiores índices de hospitalizações, incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não traumáticas. Estima-se que a população mundial doente deverá atingir 471 milhões em 2035. O objetivo do presente artigo é apresentar um estudo de revisão bibliográfica que busca elucidar o uso terapêutico de liraglutida no tratamento de DM, considerando mecanismos de ação na fisiologia da doença e discutindo os impactos fisiológicos do uso de liraglutida no organismo. Trata-se de uma revisão narrativa realizada nas bases de dados PUBMED e SciELO de revisões sistemáticas e metanálises no período de 2010 a 2024, a partir das palavras-chave: “Liraglutide”; “Diabetes Mellitus”; “Drug Therapy”, com texto completo gratuito que atenda a temática buscada. A liraglutida é um fármaco incretínomimético, que aumenta a secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, diminui a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e diminui o apetite. Além do controle glicêmico, a

liraglutida tem um efeito significativo na redução de peso corporal. A segurança a longo prazo da liraglutida quanto a associação com neoplasias é relatada como rara e continua sendo estudada. Depreende-se, portanto, que os análogos do GLP-1 têm um papel multifacetado no tratamento do DM2, apesar do otimismo, novos estudos são aguardados para descartar implicações desfavoráveis a saúde humana.

Palavras-chave: Liraglutide; *Diabetes Mellitus*; Terapia farmacológica.

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a multifactorial disease, including peripheral resistance, associated with higher rates of hospitalizations, incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases, blindness, renal failure and non-traumatic amputations. It is estimated that the global affected population is expected to reach 471 million in 2035. The objective of this article is to present a bibliographic review study that seeks to elucidate the therapeutic use of liraglutide in the treatment of DM, considering mechanisms of action in the physiology of the disease and discussing the physiological impacts of the use of liraglutide on the body. This is a narrative review in the PUBMED and SciELO databases of systematic reviews and meta-analyses from 2010 to 2024, using the keywords: “Liraglutide”; “Diabetes Mellitus”; “Drug Therapy”, with free full text that addresses the topic sought. Liraglutide is an incretinomimetic drug, which increases insulin secretion by pancreatic beta cells, decreases glucagon secretion, delays gastric emptying and decreases appetite. In addition to glycemic control, liraglutide has a significant effect on reducing body weight. The long-term safety of liraglutide in association with neoplasms is reported to be rare and continues to be studied. It appears, therefore, that GLP-1 analogues have a multifaceted role in the treatment of DM2. Despite optimism, new studies are awaited to rule out unfavorable implications for human health.

Keywords: Liraglutide; *Diabetes Mellitus*; Drug therapy.

Resumen

La *Diabetes Mellitus* (DM) es una enfermedad multifactorial, que incluye resistencia periférica, asociada con mayores tasas de hospitalizaciones, incidencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, ceguera, insuficiencia renal y amputaciones no traumáticas. Se estima que la población mundial enferma alcanzará los 471 millones en 2035. El objetivo de este artículo es presentar un estudio de revisión bibliográfica que busca dilucidar el uso terapéutico de liraglutida en el tratamiento de la DM, considerando los mecanismos de acción en la fisiología de la enfermedad y discutiendo los efectos fisiológicos. Se trata de una revisión bibliográfica narrativa en las bases de datos PUBMED y SciELO de revisiones sistemáticas y metanálisis de 2010 a 2024, utilizando las palabras clave: “Liraglutida”; “Diabetes Mellitus”; “Terapia Farmacológica”, con texto completo libre que aborda el tema buscado. La liraglutida es un fármaco incretinomimético que aumenta la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, disminuye la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y disminuye el apetito. Además del control de la glucemia, la liraglutida tiene un efecto significativo en la reducción del peso corporal. Se ha informado que la seguridad a largo plazo de liraglutida en asociación con neoplasias es poco común y continúa estudiándose. Por tanto, parece que los análogos de GLP-1 tienen un papel multifacético en el tratamiento de la DM2. A pesar del optimismo, se esperan nuevos estudios que descarten implicaciones desfavorables para la salud humana.

Palabras clave: Liraglutida; *Diabetes Mellitus*; Terapia farmacológica.

1. Introdução

O *Diabetes Mellitus* (DM) consiste em uma doença multifatorial, ocasionada pela falta de insulina no organismo, além da resistência periférica à ação desta. Diante disso, pode ser definida como um agravo hiperglicemiante de etiologia crônica além de cursar com alterações da homeostase de polipéptídeos, glúcídeos e lípidos. A origem da hiperglicemia relaciona-se com o aumento da gliconeogênese pelo fígado juntamente com alterações na secreção e ação insulínica. Nessa ótica, tal doença, pela sua característica de agravo de saúde pública necessita de diversas formas de interações, sejam estas medicamentosas e/ou comportamentais.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o Diabetes mellitus como uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou incapacidade da insulina exercer adequadamente suas ações, caracterizada pela hiperglicemia crônica e alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas. Os sintomas característicos são: polidipsia, poliúria, borramento da visão e perda de peso.

A hiperglicemia crônica é uma característica da doença, atinge de forma significativa os indivíduos, portanto, exige alterações importantes em seus estilos de vida. Pacientes com DM necessitam mudar seus hábitos alimentares e aderir a esquemas terapêuticos restritivos, tais como monitorização glicêmica diária. Além disso, estes pacientes devem lidar com o

fato de ter que conviver durante toda a vida com uma doença que é responsável por complicações clínicas que prejudicam a saúde do indivíduo. Todas essas variáveis podem repercutir no estado de humor dos pacientes diabéticos.

O Diabetes está associado aos maiores índices de hospitalizações, às maiores necessidades de cuidados médicos, à maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não traumáticas de membros inferiores. Além disso, as ocorrências de hospitalizações são mais comuns no sexo feminino, porém, há maior letalidade no sexo masculino.

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de DM na população adulta em 7,6%; dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, como 13,5% em São Carlos-SP e de 15% em Ribeirão Preto-SP. Em 2010, estimou-se que existiriam 11.933.580 pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, em 2014 houve uma epidemia de diabetes mellitus (DM), pois estima-se que a população mundial doente é de cerca de 382 milhões de pessoas e que deverá atingir 471 milhões em 2035. Ademais, cerca de 80% desses indivíduos com DM vivem em países em desenvolvimento, em que epidemia é mais severa, devido à falta de instrução e aos maus hábitos alimentares, o que, cada vez mais, vem afetando os grupos etários mais jovens.

Nesse panorama, existem mais de 50 tipos de diabetes já descobertos, contudo, o DM por ser a mais comum, tornou-se a mais estudada e possui subclassificações de acordo com sua forma de apresentação patológica. Nessa perspectiva, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) há o DM tipo 1 (DM1), o DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e o DM gestacional. Além disso, existem os estados pré-diabetes, em que a glicemia de jejum encontra-se alterada e a tolerância à glicose diminuída. Nesse estado há uma grande predisposição ao surgimento de DM.

Paralelo a isso, as terapias convencionais para o tratamento de DM 2 eram baseadas no uso de hipoglicemiantes orais, contudo, estudos demonstraram que o os análogos do peptídeo glucagon-like-1 (GLP-1) como a liraglutida, que é um hormônio incretina, é liberado pelo trato gastrointestinal cujo objetivo é aumentar a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Esse composto tornou-se mais eficiente ao controlar os níveis glicêmicos destes pacientes, bem como reduzir o seu apetite e a sua massa corpórea.

O objetivo do presente artigo é apresentar um estudo de revisão bibliográfica que busca elucidar as implicações do uso terapêutico de liraglutida no tratamento de DM, considerando mecanismos de ação na fisiologia da doença e discutindo os impactos fisiológicos do uso de liraglutida no organismo.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa bibliográfica nas bases de dados PUBMED e SciELO de revisões sistemáticas e metanálises, a partir das palavras chaves: Liraglutide; Diabetes Mellitus; Drug Therapy. Seguindo as etapas de metodologia de Sousa et al. (2021). Os estudos utilizados obedeceram a critérios, como a data da publicação, que deve compreender de o período de 2010-2024, apresentarem texto completo disponível para a análise, além de atenderem a temática buscada. Após análise de títulos e resumos foram efetivamente selecionados 21 artigos por compreenderem o tema proposto. Por tratar-se de um estudo de revisão bibliográfica, o trabalho não necessita da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP.

3. Resultados e Discussão

O DM é uma doença que já é considerada um problema de saúde público, pois atinge todas as camadas da sociedade brasileira, independente do extrato social. No passado atingia indivíduos com mais de 40 anos, hoje o DM2 atinge populações

cada vez mais jovens e seu diagnóstico torna-se mais complexo devido à epidemiologia parecida com DM1, logo, o diferencial entre estes, em pacientes muito jovens, é basicamente a clínica apresentada.

O Brasil possui maior prevalência de DM2, visto que a DM1 está ligada a herança genética, enquanto que o DM2 está mais ligada ao estilo de vida. Nesse contexto, o Brasil, por ser um país em desenvolvimento com consumo exagerado de alimentos hipercalóricos, ricos em lipídeos e carboidratos aliados ao novo estilo de vida sedentário da população potencializa o surgimento de DM2.

O DM2 é uma doença prevalente em populações acima dos 40 anos, pois sua gênese ocorre de acordo com uma comunhão de fatores, como a predisposição genética, aliada a fatores como hiper ingestão calórica, dieta rica em carboidratos e o principal fator desencadeante, o sedentarismo discreto (Venancio et al., 2017).

Nesse panorama, o sedentarismo induz a dessensibilização dos receptores de insulina a esse hormônio, logo, diferente do DM1, no DM2 não há falta de insulina, o que ocorre é a não ligação do hormônio (insulina) ao seu receptor, logo a glicose não entra nas células e se acumula no sangue, desencadeando os aspectos patológicos da doença como a hiperglicemia, danos macro e microvasculares, neuropatia diabética e nefropatia diabética (Veronese et al., 2015; Xie, et al. 2023; García-Casares, et al., 2023).

A fisiologia é complexa e envolve a interação da resistência à insulina, um dos principais mecanismos patológicos. A insulina, um hormônio produzido pelo pâncreas, facilita a entrada de glicose nas células para ser utilizada como energia, há uma disfunção das células produtoras de insulina, causada pela sobrecarga crônica de glicose e lipídios, levando à sua falência. Isso reduz a capacidade do pâncreas de responder adequadamente às necessidades de insulina do corpo. (Butler et al., 2020).

Por outro lado, tal doença está cada vez atingindo populações mais novas, entre os jovens a idade de maior incidência do DM2 é próxima dos 13 anos. As crianças com DM2 são geralmente assintomáticas ou oligossintomáticas por longos períodos. O diagnóstico ocorre devido a presença de altas concentrações de açúcar na urina desses pacientes (glicosúria) ou à hiperglicemia em exame de rotina. Alguns pacientes apresentam poliúria, polidipsia leve e emagrecimento discreto (Venancio et al., 2017).

A obesidade, apresenta-se de forma constante no DM2 do jovem. Aproximadamente 70% a 90% dessas crianças são obesas, sendo que 38% apresentam obesidade mórbida (Okido et al, 2017). Nesse contexto, o DM 2 aparece mais tardiamente, tal fato possibilita uma maior compreensão da criança acerca de sua doença, fato que proporciona um maior e melhor grau de autocuidado por parte do doente. Entretanto, por essa doença geralmente surgir perto da juventude, estes jovens tornam-se refratários aos tratamentos, buscando ajuda somente quando os sintomas se agravam e há prejuízo nas atividades (Sigwalt & Silva, 2010).

A liraglutida é um fármaco da nova classe farmacológica incretinomiméticos, que se baseia nas funções das incretinas, que são hormônios, cuja liberação ocorre pelo trato gastrointestinal, este hormônio aumenta a secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas. O GLP-1 aumenta a secreção de insulina dependente de glicose, diminui a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e diminui o apetite, com ação agonista sobre seus receptores (Arderius et al, 2016; Nauck, 2019; Baggio, 2022; Xie, et al., 2023; García-Casares, et al., 2023).

A liraglutida é um fármaco análogo sintético da incretina GLP-1, que em questão estrutural é idêntica ao GLP-1 ativo. Sua síntese ocorre com a utilização de leveduras *Saccharomyces cerevisiae* e inclui processos de fermentação, recuperação e purificação da levedura, e a utilização da tecnologia de DNA recombinante. Seu mecanismo de ação é a ativação de receptores GLP-1, pertencentes à família dos receptores acoplados às proteínas G, encontrados na membrana plasmática das células beta pancreáticas, células do coração, rins, pulmões, e sistema nervoso central. Com a ligação do agonista ocorre a ativação da via AMPc-Proteína Kinase (Faria et al., 2010).

A ativação dos receptores da GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico, diminui a secreção do glucagon, aumenta a secreção de insulina e diminui o apetite. A liraglutida, sendo um fármaco análogo sintético da incretina GLP-1, promove o aumento da saciedade e consequentemente redução da ingestão de alimentos por dois mecanismos: uma ação sobre o centro da saciedade no cérebro e por causar um retardo no esvaziamento do estômago (Arderius et al., 2016; Astrup, 2021; Xie, et al., 2023; García-Casares, et al., 2023).

Se houver uma hiperglicemia, como ocorre em pacientes diabéticos, também estimula o pâncreas a secretar insulina. Assim, tem atuação no mecanismo da saciedade, através do sistema nervoso central, causando a redução de apetite, e o aumento da concentração pós-prandial de leptina. Esses dois mecanismos resultam na perda de peso corporal, que é desejada na maioria dos pacientes com DM tipo 2 (Faria et al., 2010).

A liraglutida ajuda a reduzir a HbA1c, um marcador importante de controle glicêmico, comparado a outros tratamentos antidiabéticos. Além do controle glicêmico, a liraglutida tem um efeito significativo na redução de peso corporal, trazendo uma vantagem adicional aos pacientes diabéticos obesos e com isso, reduzir o risco de eventos cardiovasculares majoritários em pacientes com DM2. (Marso, 2019; Astrup, et al., 2021; Nauck, 2021). Contudo, a semaglutida foi associada a resultados superiores para insuficiência cardíaca e morte cardiovascular em pacientes obesos não diabéticos, enquanto a liraglutida piorou os resultados de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos com fração de ejeção reduzida (Hu, et al 2024).

Recentes estudos sobre a modificação da microbiota intestinal por agonistas de GLP-1, descobriram que algumas bactérias intestinais levam a um aumento de ácidos graxos de cadeia curta. Assim, foi notado que a liraglutida induziu alterações na microbiota intestinal em pacientes com DM2 tratados inicialmente com metformina, com isso a proteção cardiovascular estabelecida que o agonistas de GLP-1 exercem pode ser parcialmente atribuída à sua ação na microbiota intestinal, embora precise de mais pesquisas para comprovar tal associação (Bica, et al 2023).

Apesar de seus benefícios, a liraglutida pode ter efeitos adversos. Os mais comuns incluem náusea, vômito, e diarreia. A monitorização dos pacientes é importante para gerenciar esses efeitos colaterais e ajustar a dose conforme necessário. (Garber AJ, 2020). Embora raro, existe uma preocupação com o risco potencial de câncer de tireoide associado ao uso de liraglutida. Estudos em animais levantaram preocupações, mas os dados humanos ainda são limitados e não definitivos (Loke, 2020). A segurança a longo prazo da liraglutida continua a ser uma área ativa de pesquisa. Estudos recentes ainda estão avaliando os efeitos a longo prazo sobre o risco de câncer pancreático e outras condições (Kristensen, 2022).

4. Conclusão

Os análogos do GLP-1 têm um papel multifacetado no tratamento do DM2, abrangendo a melhora da secreção de insulina, a inibição da secreção de glucagon, o atraso no esvaziamento gástrico e a promoção da saciedade. Esses efeitos combinados contribuem significativamente para o controle glicêmico e para a redução do peso corporal, oferecendo uma abordagem eficaz e abrangente para o manejo do DM2. Nesse contexto, trabalhos futuros deverão oferecer evidências mais robustas sobre possíveis desfavoráveis ou mesmo novos benefícios a saúde até então desconhecidos.

Referências

- Arderius, M., Santos, R. A., Silva, F. M., & Pereira, J. A. (2016). Liraglutido: Avaliação do benefício clínico numa população portuguesa com diabetes de difícil controlo. *Medicina Interna*, 23(4), 16-21.
- Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., et al. (2021). Liraglutide 3.0 mg for the treatment of obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 398(10298), 695-707. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01458-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01458-7)

- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2022). Glucagon-like peptide-1 and glucose homeostasis. *Physiological Reviews*, 102(4), 1593-1653. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2021>
- Bica, I. C., Pietroşel, V. A., Salmen, T., Diaconu, C. T., Fierbinteanu Braticевичi, C., Stoica, R. A., Suceveanu, A. I., & Pantea Stoian, A. (2023). The effects of cardioprotective antidiabetic therapy on microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7184. <https://doi.org/10.3390/ijms24087184>
- Cruz, D. S. M. da, Oliveira, M. C., & Almeida, C. L. (2017). Vivências de mães de crianças diabéticas. *Escola Anna Nery*, 21(1), 1-9. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20170001>
- Faria, A. M., Oliveira, C. R., & Pinto, J. C. (2010). Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 54(6), 516-529. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000600009>
- Garber, A. J., Henry, R. R., Horton, E. S., et al. (2020). Liraglutide versus placebo or metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetologia*, 63(1), 116-128. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05016-x>
- García-Casares, N., González-González, G., de la Cruz-Cosme, C., Garzón-Maldonado, F. J., de Rojas-Leal, C., Ariza, M. J., Narváez, M., Barbancho, M. Á., García-Arnés, J. A., & Tinahones, F. J. (2023). Effects of GLP-1 receptor agonists on neurological complications of diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 24(4), 655-672. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09807-3>
- Hu, E. H., Tsai, M. L., Lin, Y., Chou, T. S., & Chen, T. H. (2024). A review and meta-analysis of the safety and efficacy of using glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Medicina (Kaunas)*, 60(3), 357. <https://doi.org/10.3390/medicina60030357>
- Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., et al. (2022). Effect of liraglutide on cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of 8 trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(7), 468-479. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00089-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00089-2)
- Loke, Y. K., Kwok, C. S., Singh, S., et al. (2020). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(1), 202-214. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01188>
- Macêdo, S. F., Silva, A. M., & Costa, C. A. (2010). Fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 em crianças. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 18(5), 935-941. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692010000500009>
- Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., et al. (2019). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Gallwitz, B. (2019). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, 30, 72-130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.08.003>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Gutzwiller, J. P. (2020). The role of GLP-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes: Current evidence and future perspectives. *Diabetes Therapy*, 11(2), 227-240. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00777-x>
- Okido, A. C. C., Pereira, A. G., & Ramos, L. B. (2017). As demandas de cuidado das crianças com Diabetes Mellitus tipo 1. *Escola Anna Nery*, 21(2), 235-242. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20170030>
- Sousa, A. S.; Oliveira, G. S.; Alves, L. H (2021). A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. *Cadernos da Fucamp*, 20(43).
- Sigwalt, F. R., Silva, R. C. R. D., & Santos, D. R. (2014). Resistência à insulina em adolescentes com e sem excesso de peso de município da Grande Florianópolis-SC. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 67(1), 43-47. <https://doi.org/10.5935/0034-7167.20140008>
- Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). (2014). Diretrizes do diabetes mellitus jovem. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95(1), 1-51. <https://doi.org/10.5935/abc.20140049>
- Venancio, J. P., La Banca, R. O., & Ribeiro, C. A. (2017). Benefícios da participação em um acampamento no autocuidado de crianças e adolescentes com diabetes: Percepção das mães. *Escola Anna Nery*, 21(1), 1-8. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20170009>
- Veronese, A., Silva, R. M., & Ribeiro, J. M. (2015). Instrumentos para avaliação da qualidade de vida em crianças e adolescentes com diabetes mellitus. *Revista e Clínica de Enfermagem*, 19(3), 768-773. <https://doi.org/10.5935/1415-2762.20150017>
- Xie, Z., Hu, J., Gu, H., Li, M., & Chen, J. (2023). Comparison of the efficacy and safety of 10 glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 14, 1244432. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1244432>