

▪ 2024 ▪ e-ISSN: 2674-7103

Jornal Memorial *da* Medicina

▪ DOI: 10.37085/jmmv6.n1.2024.pp.17-25

Revisão

Efeitos da semaglutida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade para controle de sintomas cardiometabólicos: uma revisão de escopo

Effects of semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity for control of cardiometabolic symptoms: a scoping review

Fernanda Sabrina Lima Chaves, Gabrielle Cristine Barros de Oliveira França, Geovanna Ataíde Oliveira da Silva, Jefferson Rodrigo Freitas de Albuquerque, Júlia Borba Chaves Lima, Priscilla Chaves de Araújo, Thamyris Matos do Nascimento Andrade, Hugo Rafael de Souza e Silva

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Fernanda Sabrina Lima Chaves
fernandaslchaves@upe.br

Editado por:
Marcelo Moraes Valença

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão de escopo acerca da eficácia do uso da semaglutida em pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada como abordagem terapêutica no tratamento de distúrbios cardiometabólicos. **Metodologia**: Foi utilizada a metodologia População, Contexto, Conceito (PCC) para direcionar a elaboração da pergunta-problema "qual a eficácia do uso de semaglutida em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada e obesidade para controle de sintomas cardiometabólicos?", utilizando as bases de dados PubMed, Cochrane, Embase, Epistemonikos e LILACS. Na estratégia de busca, foram utilizados operadores booleanos e os descritores MeSH/DECS ((“semaglutide”) AND (“heart failure”) OR (“congestive heart failure”) OR (“myocardial failure”) AND (“preserved ejection fraction”) OR (“heart failure, diastolic”) AND (“obesity”) AND (“cardiometabolic disorders”)). Como critério de inclusão, foram selecionados apenas artigos publicados nos últimos dez anos, entre junho de 2014 e junho de 2024, open access, e que relacionassem o uso da semaglutida na diminuição de sintomas cardiometabólicos em pacientes com IC com fração de ejeção preservada e obesidade. Foram excluídos artigos que não correspondiam com o objetivo da revisão de escopo, apesar de apresentarem, em sua estrutura, alguns dos descritores estabelecidos, bem como artigos pagos. **Resultados**: Foram incluídos 11 estudos, publicados entre 2020 e 2024, sendo a maioria conduzida nos EUA (72,72%). A análise dos dados permitiu avaliar a eficácia da semaglutida em sintomas cardiometabólicos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade. Os resultados mostraram melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes com IC com fração de ejeção preservada e obesidade, conforme medido pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12), redução de peso e diminuição dos marcadores inflamatórios. **Conclusão**: A semaglutida demonstrou ser eficaz no controle de sintomas cardiometabólicos de pacientes com obesidade e ICFEP. No entanto, apesar dos resultados promissores, são necessários estudos de longo prazo para avaliar a eficácia contínua da semaglutida e dados mais robustos para confirmar esses achados.

Palavras-chave:
Semaglutida
Obesidade
Sintomas cardiometabólicos
Insuficiência cardíaca
Fração de ejeção preservada

Abstract

Objective: To conduct a scoping review on the efficacy of semaglutide in patients with obesity and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) as a therapeutic approach to managing cardiometabolic disorders. **Methodology**: The Population, Context, and Concept (PCC) methodology was used to guide the development of the research question: "What is the efficacy of semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity for managing cardiometabolic symptoms?" The databases PubMed, Cochrane, Embase, Epistemonikos, and LILACS were utilized. The search strategy employed Boolean operators and MeSH/DECS descriptors: ((“semaglutide”) AND (“heart failure”) OR (“congestive heart failure”) OR (“myocardial failure”) AND (“preserved ejection fraction”) OR (“heart failure, diastolic”) AND (“obesity”) AND (“cardiometabolic disorders”)). Inclusion criteria focused on open-access articles published in the last ten years (June 2014–June 2024) that investigated the use of semaglutide in reducing cardiometabolic symptoms in patients with HFpEF and obesity. Articles not aligned with the scoping review's objective, even if containing some of the specified descriptors, as well as paywalled articles, were excluded. **Results**: A total of 11 studies, published between 2020 and 2024, were included, with most conducted in the USA (72.72%). Data analysis evaluated semaglutide's efficacy in managing cardiometabolic symptoms in patients with HFpEF and obesity. Findings revealed significant improvements in patients' quality of life, measured by the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12), weight reduction, and decreased inflammatory markers. **Conclusion**: Semaglutide proved effective in managing cardiometabolic symptoms in patients with obesity and HFpEF. However, despite promising results, long-term studies are needed to assess the sustained efficacy of semaglutide and provide more robust data to confirm these findings.

Keywords:
Semaglutide
Obesity
Cardiometabolic symptoms
Heart failure
Preserved ejection fraction

Submetido em: 31 de julho de 2024
Aceito em: 10 de dezembro de 2024
Publicado em: 29 de dezembro de 2024

© Copyright 2024

Introdução

A obesidade é caracterizada como uma doença crônica não transmissível que tem origem multifatorial e com repercussão generalizada no organismo humano, ocasionada pelo desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético, com influência de fatores ambientais e genéticos nesse processo(1). De acordo com um estudo divulgado pela "The Lancet", com contribuições da Organização Mundial da Saúde e da Global Health Observatory, mais de 1 bilhão de pessoas vivem com obesidade no mundo, sendo que essa condição mais que dobrou entre adultos nas últimas duas décadas e quadruplicou entre crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos(2). Tal condição representa uma problemática especialmente para as próximas décadas, tendo em vista sua associação com diversos distúrbios metabólicos, entre eles a aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, diabetes, hipertensão arterial (HAS) e insuficiência cardíaca(1).

Nessa linha, a obesidade representa um fator de risco também para a insuficiência cardíaca, síndrome clínica caracterizada por um grupo de sinais e sintomas, gerados como consequência da incapacidade do coração em bombear o sangue e suprir a demanda de oxigênio e nutrientes dos tecidos. Definida como uma síndrome debilitante, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) apresenta processos fisiopatológicos decorrentes de disfunção diastólica secundária ao comprometimento do relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) ou aumento da sua rigidez; dilatação do VE associado ao aumento intravascular; anormalidades no acoplamento ventrículo-arterial; insuficiência cardíaca direita secundária à hipertensão venosa pulmonar com ou sem sobreposição da hipertensão arterial pulmonar; hipertrofia do VE e doença arterial ou Incompetência cronotrópica; podendo apresentar um ou mais achados(3).

Os sinais e sintomas da ICFEP incluem dispneia, cansaço, intolerância ao exercício, edema periférico e turgência jugular. O diagnóstico se dá pela confirmação da sintomatologia da IC com fração de ejeção preservada igual ou maior a 50%, e pela determinação da etiologia. Além disso, o tratamento conduzido segue, na prática clínica, a busca pelo controle de fatores e causas clínicas, tratamento da congestão e do edema, tratamento da hipertensão arterial, controle da frequência e do ritmo cardiovascular, aliado ao tratamento das comorbidades e de terapias não-farmacológicas(3).

Tendo em vista esses aspectos e a necessidade no desenvolvimento de medicamentos eficientes para o controle de sintomas de doenças cardiometabólicas, principal causa de morte mundial, levantamentos recentes têm-se voltado para as diversas funcionalidades da Semaglutida. Esse fármaco faz parte da classe de medicamentos que agem como agonistas do receptor GLP-1, atuando de forma específica iniciando o receptor, hormônio fisiológico do tipo incretina liberado no trato gastrointestinal, que tem função de aumentar a secreção de insulina e inibir a secreção de glucagon no pâncreas, cujos efeitos na glicemia e no apetite são desencadeados pelo receptor no cérebro e no pâncreas(4).

Quanto ao seu mecanismo de ação, o controle da obesidade e de consequentes distúrbios cardiometabólicos é obtido por meio do déficit calórico decorrente do retardo no esvaziamento gástrico proporcionado pelo GLP-1, com redução do apetite desencadeado pela ativação do receptor, além de agirem sobre lipídeos plasmáticos na redução da pressão arterial sistólica e na inflação corporal desencadeada pelo acúmulo de gordura. No que tange os diversos benefícios do GLP-1, destacam-se a melhora no controle glicêmico por diversas vias, como inibição do glucagon e secreção da insulina, redução da absorção intestinal, melhora do metabolismo lipídico e da eficiência das células beta pancreáticas, assim como no controle do apetite e retardo do esvaziamento intestinal. Assim, a semaglutida mostra-se como um potencial recurso medicamentoso no controle do peso e, consequentemente, efetividade de distúrbios cardiometabólicos, incluindo pressão arterial elevada, hipertensão, hiperglicemia, obesidade e dislipidemia em pacientes com ICFEP e obesidade(4).

Dessa forma, esta revisão se propõe a analisar a seguinte questão: "Qual é a eficácia do uso da semaglutida como abordagem terapêutica no tratamento de distúrbios cardiometabólicos em pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada?", reunindo evidências sobre sua efetividade no controle do peso corporal, no manejo metabólico e na melhora dos desfechos cardiovasculares.

Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão de escopo realizada conforme as orientações do protocolo PRISMA-ScR (PRISMA for Scoping Reviews), utilizado para orientar a escrita de revisões com checklist e fluxograma essenciais para a construção de uma revisão de escopo(5). A escolha da revisão de escopo se deu pela capacidade de avaliar preliminarmente o potencial e o escopo da literatura sobre determinado assunto(6), além de ser um precursor de uma revisão sistemática(7). Esse método permite a identificação, análise e investigação de evidências e lacunas científicas, bem como o conhecimento das características, conceitos e definições teóricas do campo do conhecimento discutido, aprimorando, assim, a abordagem do tema proposto(8). O artigo foi desenvolvido por sete pesquisadores diferentes no período de abril de 2024 a julho de 2024.

Critérios de Elegibilidade

Para orientar a pesquisa sobre a eficácia do uso de semaglutida em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada e obesidade para controle de sintomas cardiometabólicos, utilizou-se a estratégia PCC (população, contexto e conceito), recomendado pelo Instituto Joanna Briggs para identificar os principais conceitos para a revisão de escopo, o que direcionou a estratégia de busca e serviu como base para a posterior coleta de dados(9).

O grupo incluído na revisão consiste em pacientes obesos com IC com fração de ejeção preservada que fizeram o uso de semaglutida e obtiveram melhora no controle de sintomas cardiometabólicos. Não foi estabelecido nenhuma droga de comparação por não ser um objetivo da estratégia PCC utilizada.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados nos últimos dez anos, entre junho de 2014 e junho de 2024, open access, e que relacionassem o uso da semaglutida na diminuição de sintomas cardiometabólicos em pacientes com IC com fração de ejeção preservada e obesidade.

Os critérios de exclusão utilizados foram artigos que não correspondiam com o objetivo da revisão de escopo, apesar de apresentarem, em sua estrutura, alguns dos descritores estabelecidos, bem como artigos pagos.

Estratégia de Busca
Para identificar estudos potencialmente relevantes, foram utilizadas as seguintes bases de dados científicos: Medline, Cochrane, Embase, Epistemonikos e LILACS, referências para realização de pesquisa na área de saúde. Foi realizada uma busca dos principais termos utilizando descritores controlados do tipo MeSH terms (Medical Subject Headings), linguagem única utilizada pela National Library of Medicine para indexação de diferentes tipos materiais científicos e também descritores DECS (Descritores em Saúde), vocabulário controlado padrão para a indexação dos documentos presentes na BVS e Lilacs(9). Em seguida foram selecionados os seguintes MeSH/DECS terms: semaglutide, heart failure, preserved ejection fraction, obesity,congestive heart failure, myocardial failure, heart failure, diastolic e cardiometabolic disorders. Tais termos, associados aos operadores booleanos(10), compuseram a seguinte estratégia de busca: ((“semaglutide”) AND (“heart failure”) OR (“congestive heart failure”) OR (“myocardial failure”) AND (“preserved ejection fraction”) OR (“heart failure, diastolic”) AND (“obesity”) AND (“cardiometabolic disorders”)).

Procedimentos de filtração
Após a seleção inicial, realizada por dois leitores independentes, de trinta e sete artigos encontrados nas bases de dados descritas, foram removidos seis artigos duplicados. Dois revisores independentes procederam uma filtragem pela leitura dos títulos e dos resumos a fim de decidir os estudos finais e compor o substrato da revisão. Do total de estudos pré-selecionados, foram selecionados vinte e cinco artigos. Os critérios de corte utilizados foram artigos duplicados nas bases de dados, títulos e resumos sem relação com o assunto da pesquisa, e, por último, análise dos “abstracts” relevantes para o tema.

Nessa fase, foram excluídos artigos que, apesar de apresentarem alguns dos descritores em sua estrutura, não eram adequados para o objetivo da pesquisa. Após a leitura do título e do resumo, foi necessário ler a introdução, resultados e discussões de cada artigo para identificar aqueles que se adequavam ao estudo proposto. Assim, foram excluídos quatorze artigos após a filtração, restando apenas onze, os quais foram utilizados como base para a construção deste artigo. A Figura 1 esquematiza o processo de pesquisa e seleção dos artigos.

Extração dos dados
Após a fase de seleção e filtragem dos artigos, três revisores independentes realizaram a extração dos dados. Nessa fase, os revisores utilizaram um arquivo no formato de tabela, criado no software gratuito Planilhas Google, por meio do acesso institucional @upe.br, no site https://docs.google.com/spreadsheets/, para a extração.

Na Tabela 1, apresentada na seção de resultados, estão contidos os seguintes dados dos artigos filtrados: título do artigo, nome dos autores e ano de publicação, objetivo, metodologia, resultados e conclusões.

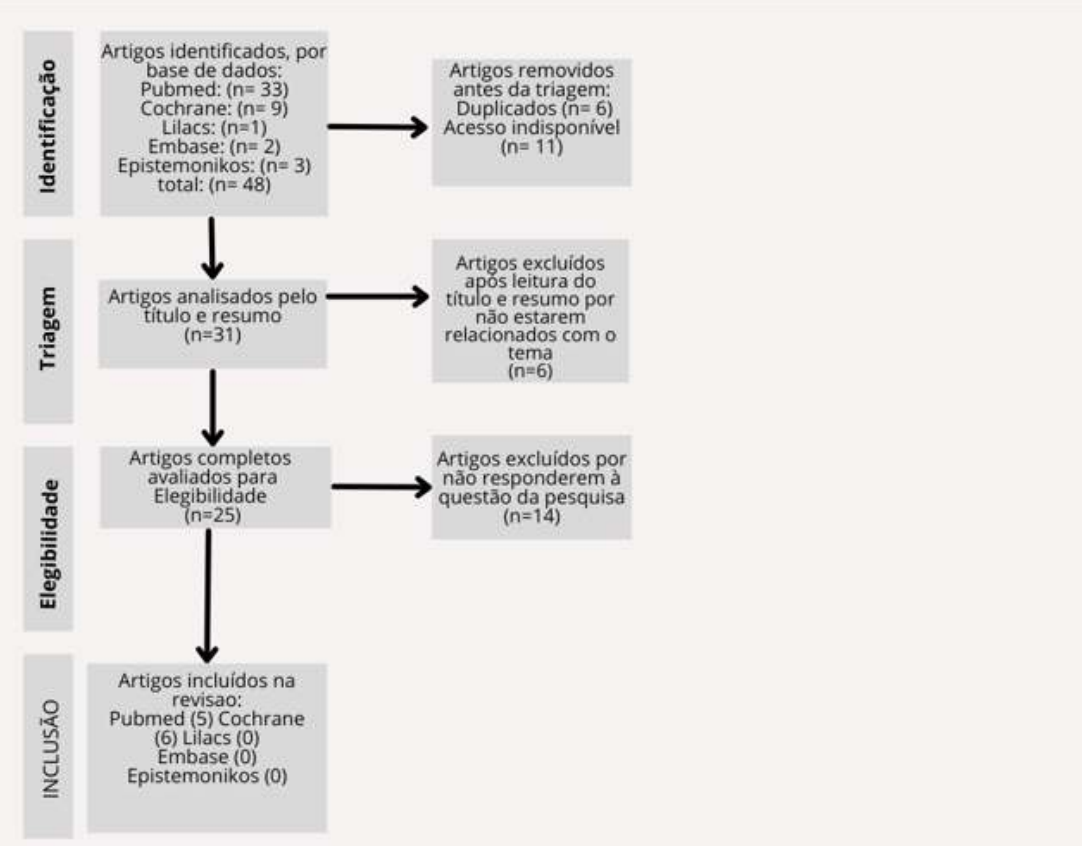


Figura 1. Fluxograma de pesquisa na literatura científica e critérios de seleção dos estudos

Resultados

Dos 48 artigos obtidos em bases de dados como Medline, Cochrane, Embase, Epistemonikos e Lilacs, 11 foram selecionados para a amostra final, conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia. A seleção dos artigos foi apresentada no fluxograma PRISMA para revisões de escopo (PRISMA-ScR), já mostrado na Figura 1.

Os estudos incluídos foram publicados entre 2020 e 2024, com maior concentração em 2023 (5 estudos). A maioria dos estudos foi conduzida nos EUA (8), enquanto os outros foram realizados na Itália, Paquistão e Espanha, com um estudo em cada país. Dentre esses, metodologicamente, a maioria dos estudos eram ensaios clínicos randomizados, incluindo também outros desenhos de estudo e orientações para manejo clínico. A amostra dos participantes variou entre 136 e 17.500 pessoas, permitindo uma análise abrangente da eficácia da semaglutida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com índice de massa corporal igual ou superior a 30. Além disso, variáveis como a presença de diabetes mellitus tipo 2 ou problemas nos túbulos renais foram consideradas. Para a avaliação inicial dos pacientes, foi utilizado o Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12 (KCCQ-12), um questionário validado para avaliar o estado de saúde de pacientes com insuficiência cardíaca.

Os estudos tiveram uma duração média de 52 semanas (1 ano). Os ensaios randomizados compararam a administração de semaglutida, 2.4 mg por semana, em diferentes esquemas (dose fixa versus aumento gradual) com placebo. Os questionários KCCQ-12 foram aplicados antes e depois da intervenção nos grupos de controle para avaliar a eficácia do tratamento.

Os resultados indicaram que a semaglutida foi eficaz no controle dos sintomas cardiometabólicos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade. Os estudos mostraram melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes, conforme medido pelo KCCQ-12 em 8 estudos (72,72%). Desses, 6 (62,5%) compararam os efeitos da semaglutida com o placebo, apresentando uma diferença de melhora no score de 6,5-7,8. Um estudo (12,5%) comparou o efeito da semaglutida no uso de diuréticos de alça com placebo, apresentando uma diferença de melhora de 4,6. Um estudo (12,5%) comparou a eficácia clínica e glicêmica da semaglutida, apresentando uma melhora significativa no score total de 20 pontos. Observou-se uma redução de peso consistente em 5 estudos (45,45%), dos quais 4 (80%) compararam o efeito da semaglutida com um placebo, apresentando uma variação média percentual no peso entre -2,9% a -11,9%. Um estudo (20%), que comparou o efeito da semaglutida no uso de diurético de alça com placebo, apresentou uma variação de -8,8% vs -6,9% com placebo. Três

estudos (27,27%) apresentaram melhora na distância média percorrida, com variação de 14,4 m a 20,3 m.

Apesar dos resultados promissores, foram identificadas lacunas na literatura, como a necessidade de estudos de longo prazo para avaliar a sustentabilidade dos benefícios da Semaglutida e a falta de dados robustos em populações fora dos EUA.

A revisão de escopo indica que a semaglutida apresenta potencial significativo para o manejo de sintomas cardio metabólicos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses achados e expandir o conhecimento sobre a aplicação clínica da semaglutida em diferentes populações.

A Tabela 1 detalha os artigos selecionados, incluindo autor/ano, objetivo, dados demográficos, número de participantes, método, intervenção e desfecho primário.

Tabela 1 Extração dos artigos selecionados

Autor/ Ano	Objetivo	Dados demográficos	Número de participantes	Método	Desfecho primário	Intervenção
Kosiborod et al./ 2024(11)	Avaliar eficácia da semaglutida na melhoria dos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, as limitações físicas e à perda de peso, em comparação com um placebo.	Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, um índice de massa corporal de 30 ou mais e diabetes tipo 2	616	Ensaio clínico randomizado duplo cego, controlado por placebo.	Melhora do Score KCCQ-CSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score) => 13,7 com semaglutida; 6,4 com placebo. Diferença estimada 7.3 pontos; 95% intervalo de confiança [CI], 4.1 para 10.4; P< 0.001. – Média de perda ponderal 9,8% com semaglutida, 3,4% com placebo. Diferença estimada - 6.4 pontos percentuais; IC 95% - 7,6 a - 5,2; P<0,001.	Uso de semaglutida (2,4 mg) versus placebo semanal por 52 semanas
Rehman et al./ 2024(12)	Avaliar a eficácia da semaglutida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) com obesidade	Pacientes de 18 anos ou mais, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, IMC e distância caminhada de 6 minutos e a presença de certos achados cardíacos indicativos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade	318	Estudo de coorte retrospectivo, principal fonte de dados para os estudos foram os históricos de registros eletrônicos de saúde (EHRs) de um hospital de cuidados terciários, escolhidos por fornecerem informações abrangentes sobre o paciente, incluindo notas clínicas, testes diagnósticos, registros de medicamentos e dados demográficos. Os dados foram coletados por um período que normalmente abrangeu de 1 de janeiro de 2022 a 30 de setembro de 2023. O estudo foi conduzido seguindo os princípios descritos na Declaração de Helsinque e sob as diretrizes de Boas Práticas Clínicas.	O tratamento com semaglutida melhorou significativamente a capacidade de exercício, aumentando a distância de caminhada de 6 minutos (diferença média de 15,1 metros, p = 0,002), e promoveu perda de peso substancial comparado ao placebo (diferença média de −2,9%, p = 0,001). Houve também redução nos níveis de proteína C-reativa e melhoria em outros parâmetros clínicos. Os eventos adversos foram bem tolerados, sem preocupações significativas de segurança.	O tratamento com semaglutida foi iniciado com uma dose inicial baixa e aumentado gradualmente ao longo de 16 semanas até atingir a dose de manutenção de 2,4
Kosiborod et al./ 2023(13)	Avaliar a eficácia da semaglutida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade em comparação com placebo.	Pacientes que tiveram insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e índice de massa corporal igual ou superior a 30	529	Estudo randomizado duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em 96 locais em 13 países na Ásia, Europa e América do norte e do sul. O comitê diretor projetou o estudo em colaboração com o patrocinador (Novo Nordisk). O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas. Os resultados para os desfechos primários duplo e desfechos secundários confirmatórios de eficácia usados na hierarquia de testes foram validados por um estatístico independente do patrocinador que teve acesso a todos os conjuntos de dados relevantes.	A alteração média no KCCQ-CSS foi de 16,6 pontos com semaglutida e 8,7 pontos com placebo (diferença estimada, 7,8 pontos; intervalo de confiança [IC] de 95%, 4,8 a 10,9; P<0,001) - a variação percentual média no peso corporal foi de -13,3% com semaglutida e -2,6% com placebo (diferença estimada, -10,7 pontos percentuais; IC 95%, -11,9 a -9,4; P<0,001) - a mudança média na distância percorrida em 6 minutos foi de 21,5 m com semaglutida e 1,2 m com placebo (diferença estimada, 20,3 m; IC 95%, 8,6 a 32,1; P<0,001).	Uso de semaglutida (2,4 mg) uma vez por semana ou placebo durante 52 semanas
Ryan et al./ 2020(14)	Demonstrar a superioridade da semaglutida 2,4mg sc versus placebo quando administrado como um complemento à redução de risco cardiovascular padrão com relação à redução da incidência MACE.	Pacientes com doença cardiovascular estabelecida e sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes	17.500	Estudo longitudinal observacional, com condução de um ensaio randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, com comparação da semaglutida com placebo como um complemento ao tratamento padrão para prevenção de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em pacientes com DVC estabelecida e sobrepeso ou obesidade. O ensaio é patrocinado inteiramente pela Novo Nordisk. O protocolo de ensaio foi aprovado pelo conselho de revisão institucional e comitê de ética em cada centro participante. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.	O objetivo principal é demonstrar a superioridade da semaglutida 2,4 mg sc em relação ao placebo, quando administrada como um adjuvante à redução de risco cardiovascular padrão, com relação à redução da incidência de MACE, definido como o tempo desde a randomização até a ocorrência do primeiro ponto final composto, que inclui morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal.	Semaglutida subcutânea (sc) uma vez por semana de 2,4 mg ou placebo. Os pacientes iniciam com uma dose semanal de 0,24 mg, com aumentos de dose a cada 4 semanas (para doses de 0,5, 1,0, 1,7 e 2,4 mg/semana) até que a dose alvo de 2,4 mg seja alcançada após 16 semanas.

Butler et al./ 2023(15)	Avaliar os efeitos da semaglutida nos estratos basais da FEVE em pacientes com fenótipo de obesidade de IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) no estudo STEP-ICFEp	Pacientes com fenótipo de obesidade de IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) no ensaio STEP-HFpEF (Semaglutide Treatment Effect in People with obesidade and HFpEF)	529	Estudo longitudinal observacional, com condução de análise pré-especificada de STEP-HFpEF, com 529 pacientes randomizados (263 semaglutida; 266 placebo) e categorizados em 3 grupos de base na FEVE: 45% a 49% (n=85), 50% a 59% (n= 215) e >/- 60% (n= 299).	A semaglutida melhorou os desfechos primários duplos do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS): diferença estimada de tratamento: FE [fração de ejeção] 45%-49%: 5,0 pontos [IC 95%: -2,7 a 12,8 pontos], FE 50%-59%: 9,8 pontos [IC 95%: 5,0 a 14,6 pontos] e FE ≥60%: 7,4 pontos [IC 95%: 2,8 a 12,0 pontos]; interação P = 0,56) e peso corporal (FE: 45%-49%: -7,6 [IC 95%: -10,7 a -4,4], FE 50%-59%: -10,6 [IC 95%: -12,6 a -8,6] e FE ≥60%: -11,9 [IC 95%: -13,8 a -9,9];	Investigar os efeitos do semaglutide 2,4 mg administrado semanalmente sobre sintomas, limitações físicas e peso corporal em comparação com placebo.
Butler J. et al./ 2024(16)	Avaliar, de forma mais definitiva, os efeitos da semaglutida em uma série de resultados e avaliar se esses efeitos eram consistentes em subgrupos-chave de pacientes.	Os participantes possuíam 18 anos ou mais, com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pelo menos 45%, IMC de pelo menos 30 kg/m2, sintomas de classe II-IV da New York Heart Association e um Questionário Clínico de Cardiomiopatia de Kansas City. Pontuação resumida (KCCQ-CSS) inferior a 90 pontos.	1.145	Revisão sistemática e de meta-análise, com condução de uma análise combinada pré-especificada de dados individuais de pacientes dos ensaios STEP-FpEF e STEP-HFpEF DM, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em 129 locais de pesquisa clínica em 18 países.	As melhorias no KCCQ-CSS e as reduções no peso corporal entre o início do estudo e a semana 52 foram significativamente maiores no grupo semaglutida do que no grupo placebo (diferença média entre os grupos para a mudança desde o início até a semana 52 no KCCQ-CSS 7,5 pontos [95 % IC 5,3 a 9,8]; p<0,0001; diferença média entre os grupos no peso corporal na semana 52 -8,4% [-9,2 a -7,5];	Foi randomizado o uso de 2,4 mg de semaglutida uma vez por semana ou placebo correspondente durante 52 semanas
Kosiborod et al./ 2024(17)	Analisar os efeitos da semaglutida nos desfechos primários confirmatórios em toda a faixa de pontuação do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ).	O estudo incluiu pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≥45%, IMC ≥30 kg/m2 e sintomas moderados a graves.	529	Revisão sistemática com análise de ensaios clínicos randomizados, focando na eficácia e segurança da semaglutida	A mediana basal do KCCQ-CSS entre os tercis foi de 37, 59 e 77 pontos, respectivamente. A semaglutida melhorou consistentemente os desfechos primários nos tercis 1-3 do KCCQ (diferenças estimadas de tratamento (ETD; IC95%)): para KCCQ-CSS, 10,7 (5,4,16,1), 8,1 (2,7,13,4), 4,6 (-0,6,9,9) pontos -11 (-13,2,-8,8), -9,4 (-11,5,-7,2), -11,8 (-14,0,-9,6) %, respectivamente;	Os participantes elegíveis foram randomicamente designados na proporção 1:1 para receber semaglutida 2,4 mg por via subcutânea ou placebo correspondente, uma vez por semana, além do tratamento padrão por 52.
Volpe et al./ 2023(18)		A análise meta-analítica de 4.582 pacientes nos estudos STEP 1-4 com risco de doença cardiovascular no grupo de tratamento.	4.582	Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise	A semaglutida, combinada com mudanças no estilo de vida, provou ser eficaz na perda de peso. A semaglutida, em comparação ao placebo, melhora fatores de risco cardiovascular e função física. A análise meta-analítica de 4.582 pacientes nos estudos STEP 1-4 mostrou uma redução de 30% no risco de doença cardiovascular no grupo de tratamento em comparação com o grupo placebo (p = 0,001).	O programa STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), um programa de ensaios multinacionais de fase 3 randomizados controlados por placebo, investigou a eficácia e segurança do semaglutida subcutâneo 2,4 mg uma vez por semana como adjuvante à terapia comportamental e dieta de baixa caloria no tratamento da obesidade e sobrepeso em uma grande população de indivíduos diabéticos e não diabéticos.
Borlaug et al./ 2023(19)	Investigar a eficácia da semaglutida em comparação com um placebo em pacientes com HFpEF nas diferentes classes de obesidade	Pacientes com fenótipo de obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP)	529	Trata-se de uma meta-análise, com a condução de uma análise pré-especificada do STEP-HFpEF, em que os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram inscritos e randomizados para semaglutida versus placebo, no período entre 19 de março de 2021 e 9 de março de 2022. No início do estudo, 180 (34,0%) tinham obesidade classe I, 171 (32,3%) tinham obesidade classe II e 178 (33,7%) tinham obesidade classe III.	Em pacientes tratados com semaglutida, as melhorias no KCCQ-CSS, 6MWD e CRP foram maiores com maior redução do peso corporal (por exemplo, 6,4 pontos (intervalo de confiança 95% (IC): 4,1, 8,8) e 14,4 m (IC 95%: 5,5, 23,3) melhorias no KCCQ-CSS e 6MWD para cada redução de peso corporal de 10%. Em participantes com fenótipo de obesidade de HFpEF, a semaglutida melhorou os sintomas, limitações físicas e função de exercício e reduziu a inflamação e o peso corporal nas categorias de obesidade.	O tratamento com 2,4 mg do agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1, semaglutida
Shah et al./ 2024(20)	Avaliar se os desfechos de eficácia e segurança diferiam pelo uso inicial de diuréticos, além de analisar o efeito da semaglutida no uso de diuréticos de alça e alterações de dose ao longo do tratamento.	Participantes com HFpEF e índice de massa corporal ≥30 kg/m2	Um total de 1.145 pacientes foram randomizados no programa STEP-HFpEF (n=529 no STEP-HFpEF e n=616 no STEP-HFpEF-DM).	Ensaio clínico randomizado, com condução de análise pré-especificada de dados agrupados dos ensaios STEP-HFpEF e STEP-HFpEF-DM (n=1145), com participantes com HFpEF e índice de massa corporal ≥30 kg/m2	Semaglutida teve efeito benéfico consistente na mudança no peso corporal em todas as categorias de uso de diuréticos (a diferença média ajustada vs. placebo variou de -8,8% [IC 95% - 10,3, -6,3] a -6,9% [IC 95% -9,1 -4,7] de nenhum diurético para a categoria de dose mais alta de diurético de alça; interação P= 0,39). A melhora da pontuação do resumo clínico do Questionário de Cardiomiopatia do Kansas City foi maior em pacientes em uso de diuréticos de alça em comparação com aqueles que não usavam diurético de alça (diferença média ajustada vs. placebo: +9,3 [6,5; 12,1] vs. +4,7 pontos [1,3, 8,2]; P=0,042).	Semaglutida (2,4 mg) ou placebo uma vez por semana durante 52 semana, associado ao uso de diurético de alça
Pérez-Belteмo et al./ 2022(21)	Avaliar a segurança e a eficácia clínica e glicêmica da semaglutida uma vez por semana em pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca	Pacientes obesos com DM2 e IC crônica 8	136	Trata-se de uma revisão sistemática, com condução de um estudo observacional, retrospectivo e de mundo real com pacientes ambulatoriais obesos com diabetes tipo 2 e insuficiência cardíaca crônica nas Unidades de Insuficiência Cardíaca do Departamento de Medicina Interna do Hospital Regional Universitário de Málaga em Málaga, do Hospital Costa del Sol em Marbella, e do Hospital Helicópteros Sanitários em Marbella, Espanha. O prontuário eletrônico de cada paciente foi revisado pelos investigadores para coletar os dados dos pacientes.	Ao longo de 12 meses, houve melhorias significativas no escore total de sintomas do KCCQ, que aumentou de 59,0 para 79,9 pontos, e na redução da proporção de pacientes com classe funcional III da NYHA, diminuindo de 40,4% para 16,2%. Os níveis de NT-proBNP também reduziram de 969,5 ± 653,5 para 577,4 ± 322,1 pg/mL. Além disso, o semaglutida resultou em melhor controle glicêmico, com aumento de pacientes com HbA1c <7% de 16,2% para 64,5%, e significativa perda de peso, reduzindo o IMC e melhorando os sintomas cardíacos conforme correlações positivas demonstraram.	Todos os pacientes iniciaram com uma dose semanal inicial de 0,25 mg de semaglutida por 4 semanas, exceto aqueles que já haviam recebido agonistas do receptor GLP-1, que foram iniciados com 0,50 mg. A dose semanal de semaglutida foi aumentada para 1,00 mg em 76 pacientes (59,8%) aos 3 meses, em 93 pacientes (74,4%) aos 6 meses e em 100 pacientes (80,6%) aos 12 meses.

Discussão

Os resultados da revisão indicam que o uso de semaglutida na dose de 2,4 mg, administrada por via subcutânea, sugere redução do peso, melhoria em indicadores de qualidade de vida e diminuição de marcadores inflamatórios em pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A literatura consultada inclui ensaios clínicos randomizados, trabalhos de revisão sistemática, de revisão sistemática com meta-análise e estudos observacionais, indicando diversidade nas fontes. Os diferentes delineamentos de pesquisa produzem evidências de diferentes qualidades, sendo os estudos experimentais situados acima dos observacionais(22). Nessa linha, os ensaios clínicos randomizados configuram-se como o desenho metodológico mais adequado para questões relacionadas à intervenção, e de acordo com o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), representa o tipo de estudo com maior tendência a produzir evidências de alta qualidade(23).

De maneira geral, os dados analisados são concordantes ou complementares uns aos outros. No entanto, apesar dos achados serem positivos, mais estudos são necessários, principalmente no que se refere aos efeitos a longo prazo desse tratamento. O tempo padrão de acompanhamento dos estudos selecionados foi de 52 semanas, prazo considerado curto, especialmente tendo em conta a natureza crônica da ICFEP, isto é, não há dados na literatura sobre os efeitos da semaglutida acima desse prazo nesse grupo de pacientes(12,13).

Outro ponto que deve ser destacado é o fato da Semaglutida ser eficaz para todas as classes da obesidade, ou seja, desde a obesidade leve (IMC de 30 a 34,9) até a grave (IMC > 40). Isso pôde ser evidenciado pela redução nos índices de massa corporal dos participantes dos estudos analisados na revisão. Todavia, é importante reconhecer que o IMC não pode ser utilizado para inferir acerca da quantidade de gordura visceral nos indivíduos, já que é um método que não distingue a composição corporal(24).O acúmulo de gordura visceral é um componente importante da ICFEP associada à obesidade, com implicações relevantes para o paciente. Exemplo disso é o aumento da rigidez do ventrículo esquerdo, ocasionado pelo aumento da gordura epicárdica e pericárdica(25).

Entretanto, nenhum dos artigos selecionados analisou especificamente o efeito da semaglutida na diminuição deste tipo de gordura, ou seja, não apresentaram instrumento metodológico condizente com tal finalidade.

A melhoria da qualidade de vida foi evidenciada com a aplicação do questionário KCCQ-CSS, que leva em consideração a percepção do paciente quanto aos seus sintomas, limitações físicas e sociais e na medição da distância percorrida em 6 minutos. Estes são instrumentos metodológicos validados para estudos dessa natureza, e seus resultados ajudam a eleger a semaglutida como uma abordagem terapêutica promissora para o manejo de pacientes obesos com ICFEP, haja vista que o controle dos sintomas e deficiências funcionais, juntamente com os esforços para prevenir hospitalizações e mortalidade, são os objetivos terapêuticos na ICFEP(12). Sendo assim, a melhora observada nas respostas do questionário dos pacientes tratados com semaglutida revela um ponto alto de seu uso, pois essa melhora é substancialmente superior às observadas em outras terapias testadas para ICFEP, como a espironolactona ou os inibidores do cotransportador-2 de sódio-glicose (SGLT2i)(13).

A redução do estado inflamatório, avaliado pela quantificação da proteína C reativa (PCR), é outro elemento favorável ao uso da semaglutida em pacientes com ICFEP e obesidade. Isso porque um dos mecanismos sugeridos que contribuem para o desenvolvimento da ICFEP é um estado inflamatório sistêmico que afeta a função dos cardiomiócitos em nível molecular(26). Os níveis séricos da PCR podem ser correlacionados com o curso de diversas doenças, incluindo as cardiovasculares(27). Na ICFEP, sua quantificação é importante, pois possui valor prognóstico na previsão de resultados cardiovasculares e mortalidade26. Contudo, os dados disponíveis até o momento não deixam claro se a diminuição no nível sérico da PCR é atribuída exclusivamente à perda de peso, a mecanismos diretos da droga ou a uma combinação de fatores, carecendo, então, de estudos específicos para elucidação dessa questão(12).

A diminuição do N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), evidenciado nos trabalhos de Kosiborod et al., Rehman et al., Butler et al., Borlaug et al., Shah et al. e Perez-Beltemont et al. é mais um fator em prol da utilização da semaglutida na população selecionada. Isso porque o NT-proBNP é mais um biomarcador utilizado no diagnóstico e na predição prognóstica da insuficiência e disfunção cardíacas na prática cardiológica(28).Os dados obtidos parecem indicar que o uso de semaglutida promove efeito descongestionante e hemodinamicamente favorável aos pacientes. Nessa linha, Shah e colaboradores discutem que a busca por terapias descongestivas alternativas é especialmente importante em pacientes com ICFEP relacionada à obesidade devido à resposta atenuada aos diuréticos de alça nesses pacientes em comparação com aqueles com ICFEP, mas sem obesidade. Todavia, de forma similar ao observado com a PCR, os estudos não apresentam informações referentes aos mecanismos de ação do fármaco que poderiam explicar a redução dos níveis de NT-proBNP. Em suma, os trabalhos analisados foram capazes de quantificar os fenômenos, mas não se propuseram a explicar suas causas.

Os achados são promissores e posicionam a semaglutida como uma potencial terapia para pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada,

especialmente considerando as limitações das terapias existentes. No entanto, a falta de dados sobre os efeitos a longo prazo, especialmente acima das 52 semanas, e os mecanismos subjacentes de ação da semaglutida destaca a necessidade de mais estudos, particularmente aqueles que examinem a redução da gordura visceral e os efeitos inflamatórios de forma mais detalhada. A continuidade das pesquisas nesse campo é essencial para confirmar e expandir os benefícios observados, possibilitando um manejo mais eficaz e abrangente da ICFEP em pacientes obesos. Assim, futuras investigações devem focar em períodos de acompanhamento mais longos e em uma análise aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, garantindo uma abordagem terapêutica robusta e fundamentada.

Conclusão

No resultado da pesquisa, houve uma melhora no principal score utilizado na literatura para avaliação da qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca, que é o score total de sintomas KCCQ, nos pacientes que receberam Semaglutida em comparação ao placebo. Além disso, os desfechos também mostraram melhora na capacidade de exercício, aumentando a distância de caminhada de 6 minutos; melhora no IMC (perda ponderal); melhora no controle glicêmico; redução na proteína C-reativa e, especialmente, melhora dos sintomas cardíacos.

Ainda é necessário, contudo, a realização de mais estudos da via de administração oral, longitudinais, em comparação com a subcutânea e suas respectivas posologias para que haja segurança no intercâmbio dos métodos e nas suas eficácias equivalentes na melhoria sintomatológica.

Referências

1. Souza JA, Souza BP, Wickert B, Assolini JP, Pont GCD, Centa A. A obesidade e suas repercussões cardiovasculares. In: CIÊNCIAS DA SAÚDE E SUAS DESCOBERTAS CIENTÍFICAS. Seven Editora; 2023. Doi: 10.56238/ciesaudesv1-107
2. Organização Pan- American da Saúde. Uma em cada oito pessoas, no mundo, vive com obesidade [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 29]. Available from: https://www.paho.org/pt/noticias/1-3-2024-uma-em-cada-oito-pessoas-no-mundo-vive-com-obesidade
3. Machado GDB, Santos CRC dos, Canevese FF, Willes J, Medeiros AMB. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: fisiopatologia e manejo. Acta Med. 2015;36(7).
4. Pimentel DC, Pacheco EB, De Aguiar EM, Lopes NVF de L, Nogueira R de M, Carvalho AB. Eficácia e segurança da semaglutida (OZEMPIC®) no tratamento da Obesidade: uma revisão bibliográfica. Cuadernos de Educación y Desarrollo. 2023 Nov 17;15(11):13875–93. Doi: 10.55905/cuadv15n11-052
5. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018 Oct 2;169(7):467–73. Doi: 10.7326/M18-0850
6. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. Health Info Libr J. 2009 Jun 27;26(2):91–108. Doi: 10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x
7. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. BMC Med Res Methodol. 2018 Dec 19;18(1):143. Doi: 10.1186/s12874-018-0611-x
8. Mattos SM, Cestari VRF, Moreira TMM. Scoping protocol review: PRISMA-ScR guide refinement. Rev Enferm UFPI. 2023 Mar 5;12(1). Doi: 10.26694/reufpi.v12i1.3062
9. Oliveira Araújo WC. Recuperação da informação em saúde. ConCI: Convergências em Ciência da Informação. 2020 Jul 10;3(2):100–34. Doi: 10.33467/conci.v3i2.13447
10. American Public Universitu System. Q. What are Boolean operators? 2022;
11. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2024 Apr 18;390(15):1394–407. Doi: 10.1056/NEJMoa2313917
12. Rehman A, Saidullah S, Asad M, Gondal UR, Ashraf A, Khan MF, et al. Efficacy and safety of semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. Clin Cardiol. 2024 May 20;47(5). Doi: 10.1002/clc.24283
13. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. New England Journal of Medicine. 2023 Sep 21;389(12):1069–84. Doi: 10.1056/NEJMoa2306963
14. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. Am Heart J. 2020 Nov;229:61–9. Doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008
15. Butler J, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Davies MJ, Kitzman DW, Petrie MC, et al. Semaglutide in Patients With Obesity and Heart Failure Across Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2023 Nov;82(22):2087–96. Doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.811
16. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, Borlaug BA, Abildstrøm SZ, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. The Lancet. 2024 Apr;403(10437):1635–48. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)00469-0

17. Kosiborod MN, Verma S, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Jon Jensen T, et al. Effects of Semaglutide on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity: A Prespecified Analysis of the STEP-HFpEF Trial. Circulation. 2024 Jan 16;149(3):204–16. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067505
18. Volpe M, Borghi C, Cameli M, Cianflone D, Cittadini A, Maggioni A Pietro, et al. How cardiologists can manage excess body weight and related cardiovascular risk. An expert opinion. Int J Cardiol. 2023 Jun;381:101–4. Doi: 10.1016/j.ijcard.2023.03.054
19. Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, Rasmussen S, Barros E, Butler J, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. Nat Med. 2023 Sep 27;29(9):2358–65. Doi: 10.1038/s41591-023-02526-x
20. Shah SJ, Sharma K, Borlaug BA, Butler J, Davies M, Kitzman DW, et al. Semaglutide and diuretic use in obesity--related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials. Eur Heart J. 2024 Sep 14;45(35):3254–69. Doi: 10.1093/eurheartj/ehae322
21. Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, García de Lucas MD, Ricci M, Avilés-Bueno B, Cobos-Palacios L, et al. Efficacy and Safety of Semaglutide for the Management of Obese Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure in Real-World Clinical Practice. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jun 24;13. DOi: 10.3389/fendo.2022.851035
22. Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2015 Mar;24(1):775–8. Doi: 10.5123/S1679-49742015000100019
23. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde /. 2023 Aug 30;1–74.
24. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, et al. Advanced Body Composition Assessment: From Body Mass Index to Body Composition Profiling. Journal of Investigative Medicine. 2018 Jun 1;66(5):1–9. Doi: 10.1136/jim-2018-000722
25. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2023 May;81(18):1810–34. Doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.049
26. Lakhani I, Wong MV, Hung JKF, Gong M, Waleed K Bin, Xia Y, et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2021 Sep 6;26(5):1141–50. Doi: 10.1007/s10741-020-09927-x
27. Rizo-Téllez SA, Sekheri M, Filep JG. C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation. Front Immunol. 2023 Jul 26;14. Doi: 10.3389/fimmu.2023.1237729
28. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. Int J Mol Sci. 2019 Apr 12;20(8):1820. Doi: 10.3390/ijms20081820

Fernanda Sabrina Lima Chaves
https://orcid.org/0009-0000-4167-7243
Gabrielle Cristine Barros de Oliveira França
https://orcid.org/0009-0000-8583-4618
Geovanna Ataíde Oliveira da Silva
https://orcid.org/0009-0003-3378-1288
Jefferson Rodrigo Freitas de Albuquerque
https://orcid.org/0009-0004-9231-2876
Júlia Borba Chaves Lima
https://orcid.org/0009-0003-3421-7718
Priscilla Chaves de Araújo
https://orcid.org/0009-0005-6905-7528
Thamyris Matos do Nascimento Andrade
https://orcid.org/0009-0006-3773-7120
Hugo Rafael de Souza e Silva
https://orcid.org/0000-0002-7958-2474

Contribuições dos autores: GCBF, desenho e concepção da metodologia, revisão da obra e edição; FSLC, concepção da introdução, revisão da obra e edição; JBCL, TMNA, concepção dos resultados, revisão da obra e edição; GAOS, JRFA, concepção da discussão, revisão da obra e edição; PCA, concepção do título e conclusão, revisão da obra e edição; FSLC, GCBF, JBCL, concepção do resumo; HRSS, revisão final.
Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.
Financiamento: Os autores declaram que não houve financiamento.