

UNIVERSIDADE VILA VELHA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LÍCIA CRISTINA SILVA DE LIMA OLIVEIRA

**EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM LIRAGLUTIDA NO
DESENVOLVIMENTO DA ATEROSCLEROSE EM CAMUNDONGAS
KNOCKOUT PARA O RECEPTOR DE LDL (LDLr^{-/-})**

VILA VELHA
2025

LÍCIA CRISTINA SILVA DE LIMA OLIVEIRA

**EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM LIRAGLUTIDA NO DESENVOLVIMENTO
DA ATEROSCLEROSE EM CAMUNDONGAS *KNOCKOUT* PARA O RECEPTOR DE
LDL (LDLr^{-/-})**

Dissertação apresentado à
Universidade Vila Velha como pré-
requisito do Programa de Pós-
graduação em Ciências
Farmacêuticas, para obtenção do grau
de Mestre (a) em Ciências
Farmacêuticas.

**VILA VELHA
2025**

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

O48e

Oliveira, Lícia Cristina Silva de Lima.

Efeito do tratamento crônico com liraglutida no desenvolvimento da aterosclerose em camundongos knockout para o receptor de LDL (LDLr -/-). / Lícia Cristina Silva de Lima Oliveira. – 2025.

67 f. : il.

Orientadora: Girlandia Alexandre Brasil Amorim.

Coorientadora: Marcella Martins Terra.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2025.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Menopausa. 3. Aterosclerose.
I. Amorin, Girlandia Alexandre Brasil. II. Terra, Marcella Martins.
III. Universidade Vila Velha. VI. Título.

CDD 615

LÍCIA CRISTINA SILVA DE LIMA OLIVEIRA

**EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM LIRAGLUTIDA NO
DESENVOLVIMENTO DA ATEROSCLEROSE EM CAMUNDONGAS *KNOCKOUT*
PARA O RECEPTOR DE LDL (LDLR^{-/-})**

Dissertação apresentada à Universidade
Vila Velha como pré-requisito do
Programa de Pós-graduação em
Ciências Farmacêuticas, para obtenção
do grau de Mestre (a) em Ciências
Farmacêuticas.

Aprovada em 20 de fevereiro de 2025.

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **SIMONE ALVES DE ALMEIDA SIMÕES**
Data: 10/04/2025 15:19:18-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof. Dra. Simone Alves de Almeida Simões – UFES

Documento assinado digitalmente
 **TADEU UGGERE DE ANDRADE**
Data: 07/05/2025 17:37:41-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof. Dr. Tadeu Uggere de Andrade – UVV

Documento assinado digitalmente
 **MARCELLA MARTINS TERRA**
Data: 15/04/2025 17:15:09-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof. Dra. Marcella Martins Terra - UVV (Co-orientadora)

Documento assinado digitalmente
 **GIRLANDIA ALEXANDRE BRASILANORIM**
Data: 15/04/2025 14:27:49-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Prof. Dra. Girlandia Alexandre Brasil - UVV (Orientadora)

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de sabedoria e sustento, meu mais profundo agradecimento. Foi Ele quem me fortaleceu e conduziu em cada etapa desta jornada desafiadora, renovando minha fé nos momentos de dificuldade e celebrando comigo cada conquista.

A minha família, meu porto seguro, minha eterna gratidão. Ao meu marido Christyan, por sua paciência, compreensão e pelo apoio incondicional que me permitiu dedicar-me plenamente a esta dissertação. À minha filha Alice, luz da minha vida, obrigada por entender minha ausência em alguns momentos e me inspirar a ser sempre melhor. Vocês foram meu incentivo constante para não desistir.

À minha mãe, Tereza. Sua presença, mesmo que agora seja apenas em memória, foi a base para a construção de quem eu me tornei. As lições que aprendi, o amor que recebi e o apoio incondicional que sempre tive me permitiram chegar até aqui.

À Girlandia, minha orientadora, minha mais sincera gratidão. Obrigada por estar sempre ao meu lado, amparando-me nos momentos de ansiedade e me incentivando constantemente a crescer academicamente. Seus ensinamentos e contribuições foram fundamentais para a realização deste trabalho. À Marcella, minha coorientadora, sou igualmente grata pelas contribuições tão essenciais que enriqueceram este estudo.

Aos professores Tadeu, Ewelyne e Vinicius, sou eternamente grata pelas inúmeras contribuições. Seus ensinamentos deixaram marcas importantes em minha trajetória. Aos ICs, amigos e colegas do LabCardio, meu muito obrigado. Cada conversa, apoio e troca de experiências fizeram toda a diferença nesta caminhada. A colaboração e a amizade de vocês tornaram o ambiente mais leve e estimulante. Sem vocês eu certamente não chegaria até aqui.

Agradeço também à CAPES e à FAPES pelo auxílio financeiro para que esta pesquisa fosse realizada.

A todos aqueles que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho, deixo minha eterna gratidão. Sem vocês, esta dissertação não seria possível.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. FUNDAMENAÇÃO TEÓRICA	4
2.1. Doenças Cardiovasculares e fatores envolvidos	4
2.2. Aterosclerose e sua patogênese	6
2.3. Hormônios sexuais femininos e sistema cardiovascular	8
2.4. Agonistas do GLP-1	12
2.5. Liraglutida e Doenças cardiovasculares	14
3. OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo geral	18
3.2 Objetivos específicos	18
4. MATERIAIS E MÉTODOS	18
4.1 Animais Experimentais	18
4.2 Protocolo Experimental	19
4.3 Procedimentos Cirúrgicos De Ovariectomia	19
4.4 Determinação Da Fase Do Ciclo Estral	20
4.5 Teste De Tolerância À Glicose (Ttg)	20
4.6 Ganho De Peso Corporal E Ingestão Calórica Semanal	21
4.7 Coleta de Sangue, Perfusão e Retirada de Tecidos	21
4.8 Perfil Lipídico	21
4.9 Determinação dos Depósitos de Gorduras Corporais	22
4.10 Preparação “ <i>En Face</i> ”	22
4.11 Análise da Deposição Lipídica Vascular (<i>En Face</i>)	22
4.12 Análise Estatística	23
5. RESULTADOS	23
5.1 Peso Corporal e Depósitos De Gordura	23
5.2. Ingestão Calórica Semanal	25
5.2 Teste de Tolerância à Glicose	25
5.3. Perfil Lipídico	27
5.4 Análise da Deposição Lipídica Vascular	28
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÃO	37
7. REFERÊNCIAS	38
8. APENDICE	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT - Serina/treonina-proteína quinase
AMPc - Monofosfato de adenosina cíclico
AUC - Área sob a curva
CCL2 - Ligante de quimiocina do motivo CC 2
CCK - Colecistoquinina
DAC - Doença arterial coronariana
DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2
DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis
DCV - Doenças cardiovasculares
DPP-4- Enzima dipeptidil peptidase-4
EDTA - Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
EROS - Espécies reativas de oxigênio
ER α - Receptor de estrogênio alfa
Er β - Receptor de estrogênio beta
EVA - Etil vinil acetato
GIP - Peptídeo insulínico dependente de glicose
GLP-1 - Peptídeo semelhante ao glucagon-1
GLP-1R - Receptor para peptídeo semelhante a glucagon
GPER - Receptor de estrogênio acoplado à proteína G 1
HDLc - Colesterol HDL
IL-1 β - Interleucina-1 β
IL-6- Interleucina-6
IFN- γ - Citocina pró-inflamatória interferon- γ
LDL - Lipoproteínas de baixa densidade
LDLR - Receptor de colesterol LDL
LPS - Lipopolissacarídeo
NADPH - Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo Fosfato Trifosfopiridina
NF- κ B - Fator nuclear- κ B
Nrf2 - Nuclear Eritróide 2 - fator relacionado 2
OPN - Osteopontina
OVX - Ovariectomia
PBS - Phosphate buffered saline
PCR - Proteína C-reativa
PKA - Proteína quinase A
PTGIS - Prostaglandina I2 sintase
PYY - Peptídeo YY
SELE - E-selectina
SHBG - Globulina ligadora de hormônios sexuais
SOD - Superóxido dismutase
SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SRC - Proto-oncogene tirosina-proteína quinase

TGL - Triglicerídeos

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TRH - Terapia de reposição hormonal

TTG - Teste de tolerância à glicose

VCAM-1 - Molécula de adesão celular vascular-1

VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa

RESUMO

OLIVEIRA, L. C. S. L., M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, fevereiro de 2025. **Efeito do tratamento crônico com liraglutida no desenvolvimento da aterosclerose em camundongas *knockout* para o receptor de LDL (LDLr^{-/-}).** Orientador(a): Dra. Girlandia Alexandre Brasil Amorim; Co-orientador(a): Marcella Martins Terra

A Liraglutida é um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), amplamente utilizada no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 e como adjuvante no tratamento da obesidade, por promover diversas ações no organismo como redução do apetite e melhora na liberação e ação da insulina. Já foram demonstrados efeitos cardioprotetores, incluindo no desenvolvimento da aterosclerose. Entretanto, a literatura ainda carece de estudos que avaliem o impacto da liraglutida em mulheres e até o momento nenhum estudo avaliou os efeitos em fêmeas no período pós-menopausa e, se essas poderiam se beneficiar do tratamento caso tenham propensão ao desenvolvimento da aterosclerose. Deste modo, nosso objetivo é avaliar o tratamento com liraglutida em camundongas *knockout* para receptor de LDL (LDLr^{-/-}) submetidas ou não a privação de estrogênio. Para tanto, camundongas LDLr^{-/-} e seus controles selvagens (C57) foram separadas em cinco grupos experimentais: Wild Type (WT), Sham com salina (S), Sham com liraglutida (SL), Ovariectomizadas com salina (O) e Ovariectomizadas com liraglutida (OL). Os grupos LDLr^{-/-} receberam dieta hipercalórica. O tratamento consistiu na administração subcutânea de liraglutida na dose de 1,2 mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias de 0,6 mg/kg/dia, por oito semanas. Os resultados demonstraram que a liraglutida reduziu significativamente a deposição lipídica vascular, diminuiu a ingestão calórica, preveniu o ganho de peso e melhorou a tolerância à glicose. Esses achados sugerem um potencial efeito terapêutico da liraglutida na mitigação dos efeitos deletérios associados à privação de estrogênio e à predisposição ao desenvolvimento de aterosclerose.

Palavras-chave: GLP-1; menopausa; saúde cardiovascular; aterosclerose; ovariectomia.

ABSTRACT

OLIVEIRA, L. C. S. L., M.Sc, Vila Velha University – ES, February 2025. Chronic liraglutide treatment effect on atherosclerosis development in LDL receptor *knockout* (LDLr -/-) mice. Advisor: Dr. Girlandia Alexandre Brasil Amorim; Co-advisor: Marcella Martins Terra.

Liraglutide is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus and as an adjunct in obesity management due to its multiple actions, such as appetite reduction and improved insulin secretion and action. Cardioprotective effects, including atherosclerosis prevention, have already been demonstrated. However, the literature still lacks studies evaluating the impact of liraglutide in females, particularly postmenopausal ones, to determine whether they could benefit from treatment when predisposed to atherosclerosis. Therefore, this study aimed to evaluate liraglutide treatment in LDL receptor *knockout* (LDLr-/-) mice, with or without estrogen deprivation. LDLr-/- and wild-type (C57) mice were divided into five experimental groups: Wild Type (WT), Sham with saline (S), Sham with liraglutide (SL), Ovariectomized with saline (O), and Ovariectomized with liraglutide (OL). LDLr-/- groups received a high-fat diet. The treatment consisted of subcutaneous administration of liraglutide at a dose of 1.2 mg/kg/day, divided into two daily doses of 0.6 mg/kg/day, for eight weeks. The results showed that liraglutide significantly reduced vascular lipid deposition, decreased caloric intake, prevented weight gain, and improved glucose tolerance. These findings suggest the therapeutic potential of liraglutide in mitigating the deleterious effects associated with estrogen deprivation and predisposition to atherosclerosis development.

Keywords: GLP-; menopause; cardiovascular health; atherosclerosis; ovariectomy.

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) permanecem como a principal causa de morte no mundo, sendo responsáveis por mais de 41 milhões de óbitos anuais, com destaque para as doenças cardiovasculares (DCVs), que representam aproximadamente 44% dessas mortes (WHO, 2021). Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento das DCVs, incluindo predisposição genética, hábitos alimentares inadequados, sedentarismo e comorbidades como obesidade, que desempenham papel significativo na progressão dessas condições (Hajar, 2016; Roth et al., 2020).

Entre as DCVs, a aterosclerose é uma das mais prevalentes, caracterizada como uma doença inflamatória crônica que envolve o acúmulo de lipídios nas paredes arteriais, aumento do estresse oxidativo e disfunção endotelial (Emini Veseli et al., 2017; Libby et al., 2019). Sua progressão pode levar ao comprometimento da circulação coronariana, causando síndromes coronarianas agudas, como infarto do miocárdio, além de complicações como acidente vascular cerebral isquêmico e aneurismas da aorta abdominal (Ajooolabady et al., 2024).

Aspectos hormonais também influenciam o desenvolvimento das DCVs. Homens apresentam maior predisposição às DCVs em relação às mulheres em idade fértil, devido aos efeitos protetores do estrogênio (Colafella & Denton, 2018). Contudo, essa proteção é reduzida após a menopausa, quando a mulher tem a última menstruação. Período em que ocorre uma queda acentuada na produção de estrogênio, equiparando o risco de DCVs entre homens e mulheres (Newson, 2018). Essa relação reforça a hipótese do estrogênio como agente cardioprotetor (Davis et al., 2015).

Embora as terapias de reposição hormonal (TRH) tenham sido avaliadas como estratégias de cardioproteção, seus benefícios são controversos devido à associação com riscos, como o desenvolvimento de câncer e eventos tromboembólicos (Lobo, 2017). Por isso, a busca por alternativas terapêuticas seguras e eficazes é fundamental, especialmente para mulheres na menopausa (Thaung Zaw et al., 2018). Nesse contexto, os análogos do GLP-1, como a liraglutida, inicialmente utilizados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, têm despertado interesse por seus

múltiplos efeitos benéficos, incluindo a melhora na sensibilidade à insulina, redução do apetite e perda de peso (Bays et al., 2017; Nauck & Meier, 2018). Além de sua ação sobre a glicemia, a liraglutida tem demonstrado potencial na melhora do perfil lipídico, com redução de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), além do aumento de HDL, contribuindo para uma melhor saúde cardiovascular (Marso et al., 2016; Ussher & Drucker, 2012).

Estudos experimentais em animais, utilizando camundongos $LDLr^{-/-}$ e ApoE submetidos a dietas hiperlipídicas mostram que a liraglutida reduz a deposição lipídica nas artérias e o peso corporal, além de atenuar a inflamação vascular, fatores diretamente relacionados à progressão da aterosclerose (Rakipovski et al., 2018; Wu et al., 2019).

Além disso, um estudo avaliou os efeitos da liraglutida no metabolismo lipídico e de carboidratos em ratas ovariectomizadas, demonstraram melhora na sensibilidade à insulina e o perfil lipídico, sugerindo um potencial terapêutico para mulheres na pós-menopausa.

Apesar desses dados promissores, a literatura ainda carece de estudos sobre os efeitos da liraglutida em modelos femininos, particularmente em condições de menopausa. Nossa hipótese é que o tratamento com liraglutida promove benefícios cardiovasculares significativos em fêmeas geneticamente predispostas à aterosclerose e na menopausa, contribuindo para a redução do risco cardiovascular nessa população.

2. FUNDAMENAÇÃO TEÓRICA

2.1. Doenças Cardiovasculares e fatores envolvidos

As doenças cardiovasculares (DCVs) representam um desafio global de saúde, com etiologia multifatorial complexa, onde fatores de risco modificáveis, como o estilo de vida, desempenham um papel crucial. A obesidade emerge como um fator de risco proeminente, embora a influência de fatores genéticos e hormonais também mereça consideração (Teo & Rafiq, 2021).

Dentre os diversos mecanismos envolvidos no desenvolvimento das DCVs, destacam-se os fatores humorais, com ênfase na ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), um participante fundamental nos processos cardiovasculares. A hipertensão arterial, um fator de risco modificável de grande relevância nesses pacientes, ilustra a importância do SRAA (Fountain et al., 2023). A literatura científica demonstra que o SRAA tecidual desempenha um papel significativo no desenvolvimento de doenças como a aterosclerose (Montecucco et al., 2009; Poznyak et al., 2021).

Outro aspecto crucial a ser considerado, é o estresse oxidativo, que resulta de um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a atividade de agentes antioxidantes (Albertini et al., 2022). As EROS são geradas fisiologicamente durante o metabolismo aeróbio, nos vasos sanguíneos diretamente no endotélio e o organismo tem mecanismos para eliminá-los, os chamados sistemas antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos, que incluem enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase (Jomova et al., 2024; Rashid et al., 2013).

A exposição crescente a fatores que favorecem o aparecimento de ROS, como drogas, toxinas e metais, pode sobrecarregar o sistema antioxidante endógeno, levando a um estado de estresse oxidativo prejudicial à saúde (Rashid et al., 2013). O excesso de ROS pode causar danos a proteínas, lipídeos e DNA, contribuindo para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), especialmente as DCVs (Chaudhary et al., 2023).

Estudos recentes revelam que a formação de EROS atua como um indutor de mediadores inflamatórios, e a inflamação desempenha um papel na disfunção endotelial subjacente à patogênese da DCV, obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2 (Hseu et al., 2014; Senoner & Dichtl, 2019). As EROS também estão envolvidas na ativação de vias inflamatórias, como NF- κ B e Nrf2, resultando na expressão de genes que codificam moléculas pró-inflamatórias associadas à disfunção endotelial, como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IFN- γ (Marchio et al., 2019).

A obesidade, especialmente a obesidade visceral, é um fator de risco independente para DCVs, estando associada à resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e inflamação crônica de baixo grau (Ormazabal et al., 2018; Parto & Lavie, 2017; Tramunt et al., 2020). O tecido adiposo, considerado um órgão de armazenamento de energia, é agora reconhecido como um órgão endócrino ativo, capaz de secretar adipocinas, como TNF- α , IL-6 e leptina, que podem modular a sensibilidade à insulina e a inflamação (Rosen & Spiegelman, 2014).

A inflamação crônica de baixo grau, característica da obesidade, pode contribuir para o desenvolvimento da resistência à insulina, disfunção endotelial e aterosclerose (Hotamisligil, 2017). Destacando que a inflamação e o estresse oxidativo são reconhecidos como fatores-chave nas complicações da aterosclerose e demais DCVs (Marchio et al., 2019).

2.2. Aterosclerose e sua patogênese

A aterosclerose é uma doença inflamatória sistêmica progressiva, caracterizada pelo acúmulo de lipídios na camada íntima arterial, frequentemente iniciado por insultos ao endotélio vascular (Basatemur et al., 2019). A sua patogênese e progressão envolve a interação de múltiplos elementos, incluindo frações lipídicas, células endoteliais, citocinas, enzimas e células mononucleares circulantes. Essas interações culminam em diversos eventos desde a infiltração lipídica, a disfunção endotelial, respostas inflamatórias e proliferativas, agregação plaquetária e trombose (Lu et al., 2022).

Inicialmente um dano endotelial é o primeiro passo mediador da fase inicial da aterosclerose. Condições como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, síndrome metabólica, tabagismo e inatividade física podem induzir disfunção endotelial, resultando em senescência e apoptose dessas células, que estão associados tanto ao início quanto à progressão e à eventual ruptura das placas ateroscleróticas (Kronzon & Tunick, 2006; Poznyak et al., 2021). Essa disfunção no endotélio aumenta a expressão de moléculas inflamatórias, e eleva a permeabilidade

vascular, favorecendo a infiltração de lipoproteínas na camada subintima (Lu et al., 2022).

Ao penetrarem no endotélio as lipoproteínas, principalmente a lipoproteína de baixa densidade (LDL), se acumula no subendotélio da parede vascular por meio de transcitose, onde sofrem modificação oxidativa mediada por células musculares lisas vasculares, monócitos e células endoteliais, promovendo assim a formação de LDL oxidado (ox-LDL). O acúmulo excessivo do Ox-LDL, aumenta ainda mais o dano endotelial, estimulando o recrutamento de monócitos, que migram para as lesões ateroscleróticas. Após infiltrarem através do endotélio, diferenciam-se em macrófagos, que por meio da expressão positiva de receptores scavenger englobam as partículas ox-LDLs (Feingold, 2022).

Assim como, o processo inflamatório promove a migração de células musculares lisas vasculares (SMCs) para o espaço subendotelial, onde se proliferam exacerbadamente e secretam proteínas da matriz extracelular (Fuster et al., 2012; Owsiany et al., 2022). Desta forma, o aumento dos níveis de colesterol em macrófagos e células musculares lisas, levando a formação das chamadas células espumosas. Essas por sua vez, amplificando o desenvolvimento da placa, evoluindo para necrose celular, aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, exacerbação da placa de ateroma, promovendo assim um ciclo inflamatório (Figura 1; Dhanasekara et al., 2021; Sakakura et al., 2013; Wu et al., 2017).

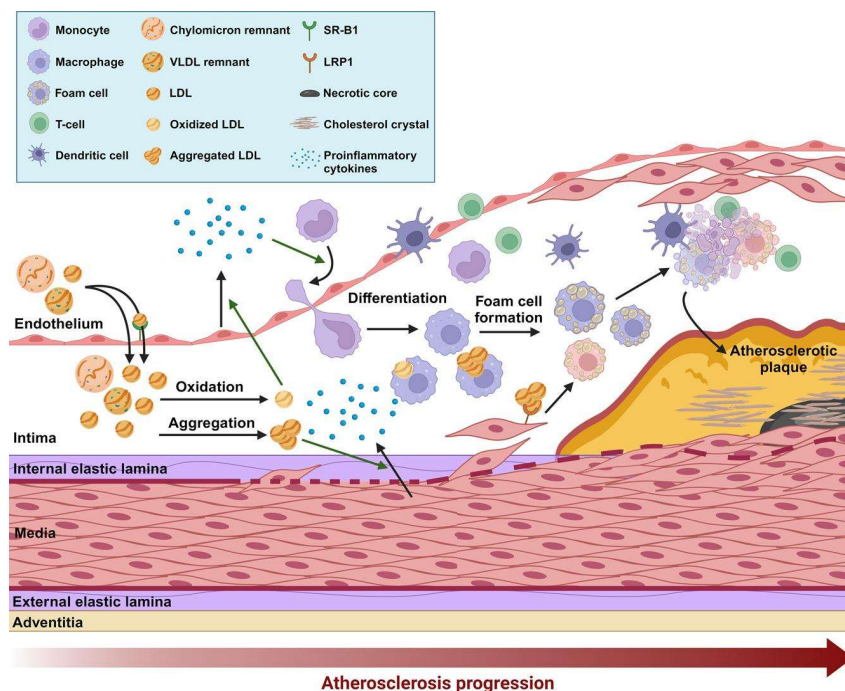


Figura 1: Esquema representativo da progressão da aterosclerose (Vaart et al., 2024).

A progressão da placa, pode promover espessamento íntimo e estreitamento progressivo do lúmen vascular, podendo resultar em oclusão do vaso, formação de trombos (Libby et al., 2019; Poznyak et al., 2021). As placas também são altamente instáveis, devido a composição de suas capas fibrosas finas e com acúmulo de cálcio, apresentando maior risco de ruptura. A sua ruptura pode acarretar em complicações, conduzindo a eventos cardíacos, com manifestações clínicas graves incluindo o infarto do miocárdio e acidente vascular (Ajoolabady et al., 2024; Libby, 2013).

2.3. Hormônios sexuais femininos e sistema cardiovascular

Doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte em homens e mulheres no mundo, com uma carga de doença crescente em países de baixa e média renda. Apesar dos avanços no conhecimento, tratamento e intervenções, a mortalidade por DCV, inclusive, tem aumentado em alguns países de alta renda, sinalizando que as estratégias de prevenção e controle podem ser insuficientes para ambos os sexos (Roth et al., 2020). Entende-se que diversos são os fatores de risco para o desenvolvimento de DCVs como a aterosclerose ao longo da vida, desde aspectos demográficos, incluindo diversidade étnica, não podendo ser ignorado o impacto direto de fatores hormonais e diferenças de sexo (Benjamin et al., 2017; Colafella & Denton, 2018).

Estudos indicam que as mulheres apresentam um atraso no início da doença aterosclerótica em comparação aos homens, o que pode ser atribuído a fatores hormonais e diferenças biológicas intrínsecas (Benjamin et al., 2017; Colafella & Denton, 2018; Libby et al., 2019; Rabi et al., 2008). Em geral, a manifestação de doenças arteriais coronarianas ocorre de 10 a 15 anos mais tarde nas mulheres, evidenciando um padrão diferenciado de risco cardiovascular entre os sexos (Sato et al., 2022).

Entretanto as mulheres tendem a igualar os homens no período da perimenopausa, ou seja, quando há a redução abrupta da produção de hormônios femininos, em especial o estrogênio, acarretando em um aumento do risco de desenvolvimento de DCVs. Tendo em vista essa observação se infere que o estrogênio promove efeito cardioprotetor, sendo importante para a saúde cardiovascular de mulheres (Zhu et al., 2004; Rosano et al., 2007; Yang & Reckelhoff, 2011; Newson, 2018).

Estas evidências estão de acordo com relatos, sugerindo que os hormônios sexuais ovarianos desempenham um papel cardioprotetor em mulheres, visto que na pré-menopausa elas têm menor risco e incidência de hipertensão e DCV em comparação a homens na mesma idade e mulheres na fase pós-menopausa, onde a produção desses hormônios é reduzida (X.-P. Yang & Reckelhoff, 2011).

Os estrogênios, hormônios sexuais femininos, desempenham papéis cruciais na fisiologia feminina, regulando o desenvolvimento sexual, a reprodução e a homeostase de diversos sistemas orgânicos. O 17β -estradiol (E2) é o principal estrogênio endógeno e é sintetizado nos ovários a partir do colesterol, em uma via biossintética que envolve a aromatização de androgênios (Gruber et al., 2002; Miller & Auchus, 2010). Após sua produção, o E2 é secretado na circulação e distribuído aos tecidos-alvo, onde se liga a proteínas transportadoras como a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e a albumina (Labrie et al., 2003).

Além do E2, a estrona (E1) e o estriol (E3) também são estrogênios endógenos importantes. Esses hormônios e seus metabólitos sofrem um intenso metabolismo

hepático e renal, envolvendo reações de fase I (hidroxilação, oxidação, redução) e fase II (conjugação), que resultam em uma grande variedade de metabólitos com diferentes atividades biológicas (Santen et al., 2015).

Os metabólitos dos estrogênios podem apresentar atividades biológicas distintas dos hormônios esteroidais originais. Enquanto alguns metabólitos hidroxilados, como a 16 α -hidroxiestrone, têm sido associados a um risco aumentado de câncer de mama devido às suas propriedades genotóxicas (Cavalieri & Rogan, 2016), e antioxidantes, com potencial protetor contra doenças cardiovasculares (Ventura-Clapier et al., 2019).

O estrogênio tem sido amplamente estudado por seu papel na proteção cardiovascular (Dworatzek & Mahmoodzadeh, 2017). A diminuição dos níveis de estrogênio após a menopausa está associada a um aumento significativo no risco de DCVs, corroborando a hipótese de um efeito cardioprotetor do estrogênio (Davis et al., 2015). Os mecanismos pelos quais o estrogênio exerce seus efeitos cardioprotetores são complexos e multifatoriais. Estudos recentes sugerem que o estrogênio atua em diversos níveis, incluindo a modulação da função endotelial, a regulação da pressão arterial e a redução da inflamação e do estresse oxidativo (Iorga et al., 2017).

Especificamente, o 17 β -estradiol (E2) modula diversas atividades dependentes de cálcio nos tecidos cardiovasculares, atuando através dos receptores de estrogênio α (ER α) e β (ER β) e do receptor de estrogênio acoplado receptor de estrogênio acoplado à proteína G 1 (GPER), promovendo assim a regulação da função contrátil cardíaca (Aryan et al., 2020). Além disso, o E2 tem sido associado a um aumento da produção de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador, e à redução da expressão de endotelina-1 (ET-1), um potente vasoconstritor. Essas ações contribuem para o relaxamento vascular e a melhoria do fluxo sanguíneo (Kodogo et al., 2019).

Os estrogênios exercem também um papel fundamental na regulação da resposta inflamatória. Ao interagir com receptores específicos em células imunes, como macrófagos e monócitos, os estrogênios modulam a produção de citocinas e

quimiocinas, influenciando a atividade dessas células (De Paoli et al., 2021; Ribon-Demars et al., 2019).

Além disso, o estrogênio desempenha um papel crucial na regulação do estresse oxidativo. Estudos em modelos animais demonstraram que a ovariectomia, que induz a deficiência de estrogênio, leva a um aumento da atividade da NADPH oxidase, uma enzima que produz espécies reativas de oxigênio (EROs) e contribui para o dano oxidativo celular (Matta et al., 2023).

A deficiência de estrogênio, característica da menopausa, está associada a alterações significativas no perfil inflamatório. Mulheres na pós-menopausa apresentam um aumento na contagem de linfócitos e monócitos, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e um maior número de células senescentes, o que contribui para uma função imune prejudicada em comparação com mulheres na pré-menopausa (Abildgaard et al., 2020; Cushman et al., 1999).

A menopausa, um processo fisiológico natural, é caracterizada pela perda da função dos folículos ovarianos, redução da produção de hormônios ovarianos e cessação permanente da menstruação, geralmente ocorrendo em torno dos 52 anos (Nair et al., 2021). As mudanças nos níveis dos hormônios sexuais desempenham um papel significativo no metabolismo lipídico, influenciando a distribuição de gordura corporal e o ganho de peso, fatores que aumentam a predisposição à obesidade e, consequentemente, ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs) (Bourgonje et al., 2020).

Desta forma, entendo que a aterosclerose é um processo inflamatório crônico caracterizada pelo acúmulo de lipídios nas artérias, assim como o crescente número de evidências que sugerem a relação da deficiência de estrogênio, observada na menopausa, e o seu papel crucial na progressão da aterosclerose (Cagnina et al., 1999; Mendelsohn & Karas, 2005).

A hipótese de que a deficiência de estrogênio exacerba a aterosclerose tem sido utilizada para investigar os efeitos da privação de estrogênio em diversos estudos em

modelos animais. A ovariectomia (OVX), um procedimento cirúrgico que remove os ovários e, consequentemente, reduz os níveis de estrogênio, é amplamente utilizada como modelo experimental para estudar os efeitos da deficiência hormonal na aterogênese (Costa-Beber et al., 2021; Iorga et al., 2017; Lv et al., 2023). Sendo assim, um modelo experimental aceito para estudar as alterações ateroscleróticas associadas à deficiência de estrogênio simulando as condições metabólicas e inflamatórias observadas em mulheres na pós-menopausa (Yang et al., 2019).

A terapia de reposição hormonal (TRH) foi introduzida na prática clínica na década de 1940, inicialmente com o objetivo de reduzir a incidência de doenças cardiovasculares. Desde então, a TRH passou por inúmeras alterações e continua sendo um tema amplamente debatido (Lobo, 2017). No entanto, as terapias baseadas na reposição de estrogênio em mulheres pós-menopáusicas têm sido associadas a riscos aumentados de desenvolvimento de outras condições, como o câncer. Alternativas que ofereçam proteção cardiovascular com menos efeitos adversos tornou-se essencial. Nesse contexto, o uso de análogos das incretinas, ou incretinomiméticos, apresenta-se como uma abordagem promissora, devido aos seus benefícios cardiovasculares comprovados e à boa tolerabilidade.

2.4. Agonistas do GLP-1

As incretinas são uma classe de peptídeos produzidos e liberados pelas células L intestinais, frente a chegada de alimentos na luz do intestino (Elliott et al., 1993). A sua liberação ocorre de forma diretamente proporcional a quantidade de glicose presente na refeição, tendo em vista o seu efeito primeiramente descrito que foi a de melhorar a sinalização da insulina no organismo (Campbell & Drucker, 2013).

Nesse sentido, duas incretinas tiveram a sua fisiologia melhor descritas, o peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), ambos têm efeito direto sobre a liberação da insulina pelas células beta-pancreáticas e, ainda alteram a ação da insulina nos tecidos-alvo, exercendo um papel crucial na homeostase da glicose (Nauck & Meier, 2018).

O GLP-1 é um hormônio composto por 30 aminoácidos, e é secretado principalmente pelas células L localizadas no íleo, cólon e jejuno. A presença de glicose na luz intestinal estimula a secreção de GLP-1, sendo liberado na circulação dentro de 3 a 5 minutos após o consumo alimentar (Drucker, 2016; Holst & Rosenkilde, 2020).

Essa liberação é exercida mediante a interação com os receptores de GLP-1 situados nas membranas das células β , desencadeando a ativação da adenilato ciclase e aumento dos níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico intracelular (AMPc) e da concentração de cálcio intracelular, consequentemente, leva a ativação da proteína quinase A (PKA), que promovem a inibição dos canais retificadores tardios e, assim, leva a secreção de insulina (Figura 2; Kalra et al., 2019).

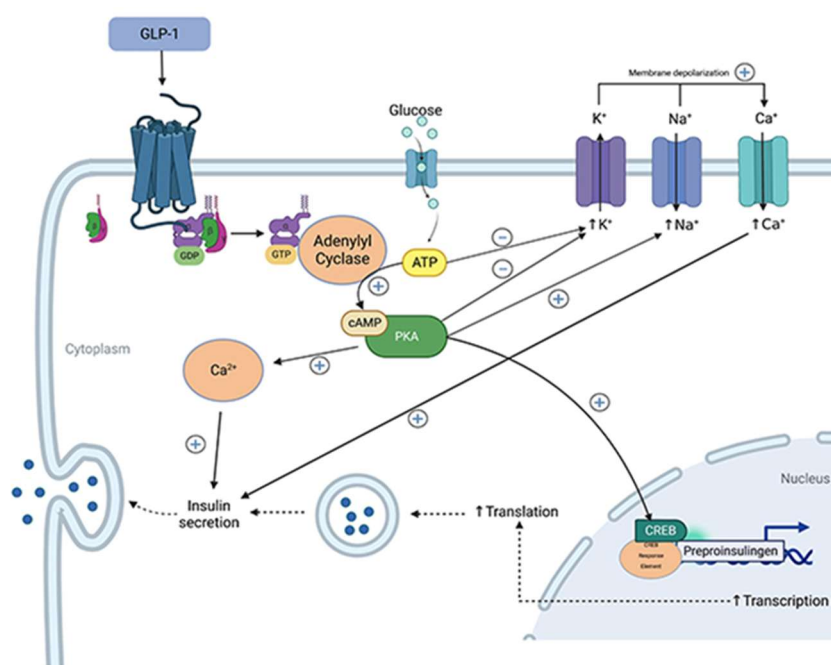


Figura 2: Mecanismos moleculares de ação do GLP-1 nas células β pancreáticas (Sheth et al., 2023).

Além de estimular a liberação de insulina de forma glicose-dependente, o GLP-1 leva a melhora da sensibilidade à glicose em células beta resistentes, promove a proliferação celular e a redução da apoptose de células beta-pancreáticas, levando assim, a uma melhora global na produção e liberação do hormônio insulina (Alavi & Ebrahimi Shahmabadi, 2021; Campbell & Drucker, 2013). Assim como, reduz a secreção de glucagon, estimula o centro de saciedade no sistema nervoso central,

retarda o esvaziamento gástrico, diminui a motilidade intestinal, promovendo assim uma redução na ingestão alimentar (Nauck et al., 2021).

Além dessas ações pode-se destacar que o GLP-1 tem ações em diferentes tecidos e que seus efeitos independentes da glicemia são diversos (Kalra et al., 2019). Entretanto, graças a sua proeminente ação sobre o metabolismo da glicose e a ação da insulina, propuseram o desenvolvimento de agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1R) para o tratamento do diabetes tipo 2 (DT2) e, posteriormente, da obesidade (Nauck & Meier, 2018).

Um fator limitante, entretanto, é que a meia-vida da molécula de GLP-1 endógeno é extremamente curta, aproximadamente 2 minutos, devido à sua rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e subsequente excreção renal. sua eficácia terapêutica em aplicações clínicas (Drucker & Nauck, 2006). Para superar essa limitação, foram desenvolvidos análogos do GLP-1 que são resistentes à ação da DPP-4. Esses análogos têm demonstrado eficácia no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), oferecendo uma alternativa terapêutica capaz de prolongar os efeitos do GLP-1 endógeno (Sharma et al., 2018; Sun et al., 2015).

2.5. Liraglutida e Doenças cardiovasculares

Dentre os análogos sintéticos que foram testados para irem ao mercado, encontra-se a Liraglutida (NN2211) (Victoza®), agonista pleno dos receptores de GLP-1, que possui homologia de 97% dos aminoácidos presentes no GLP-1 humano, a modificação farmacêutica realizada foi a adição de uma cadeia com um ácido graxo (ácido palmítico) que é ligado a um ácido glutâmico na posição 26 bem como a substituição de um aminoácido lisina por uma arginina na posição 34 na cadeia polipeptídica (Figura 3), essas modificações possibilitaram que a liraglutida consiga ser transportada na circulação associada a hemoglobina, aumentando assim a sua meia-vida plasmática para até 13 horas após a administração subcutânea (Jacobsen et al., 2016; Sharma et al., 2018).

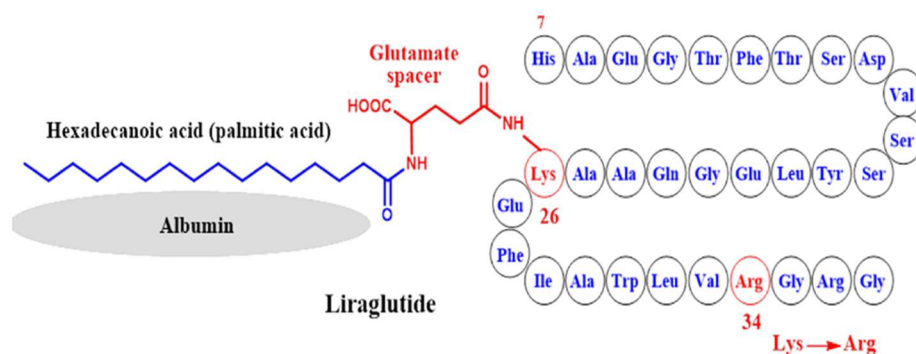


Figura 3: Representação esquemática da molécula de Liraglutida. Adaptado de (Popoviciu et al, 2023).

Além disso, a ligação reversível do ácido palmítico à albumina plasmática, com uma taxa de ligação de aproximadamente 99%, contribui para retardar a degradação pela enzima DPP-4 e a eliminação renal. Esse mecanismo prolonga significativamente a ação da liraglutida, permitindo um perfil farmacológico adequado para administração subcutânea em dose única diária. Assim as modificações estruturais em sua molécula conferem maior estabilidade e duração de ação, tornando-a uma opção eficaz no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (Jacobsen et al., 2016; Plum et al., 2013; Sharma et al., 2018).

Devido à ação central das incretinas, a liraglutida promove a redução do consumo alimentar ao induzir sensação de saciedade. Como resultado, sua administração contribui para a perda de peso, independentemente de sua influência na redução da glicemia. Esse efeito é particularmente relevante, dado que a maioria dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresenta sobrepeso ou obesidade, condições que estão intimamente associadas à maior resistência à insulina. Dessa forma, a perda de peso torna-se um marco crucial no manejo e controle da doença (Knudsen, 2010; Wu et al., 2019).

Frente aos resultados positivos na perda de peso, a liraglutida e outros análogos das incretinas têm sido indicados como alternativas promissoras no tratamento da obesidade, do ganho de peso após a cirurgia bariátrica e de outras condições que demandam emagrecimento (Raun et al., 2007; Vinciguerra et al., 2024). A obesidade, considerada uma epidemia global (Blüher, 2019; Jaacks et al., 2019), com implicações complexas para os indivíduos, tendo em vista que por se tratar de uma

condição multifatorial, seus desdobramentos também se tornam diversos. Essa condição aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCVs), dislipidemias e outras desordens metabólicas, predispondo os pacientes a complicações graves associadas a essas patologias (Kivimäki et al., 2017).

Wei e Majsov (1995) inicialmente sugeriram que o GLP-1 poderia exercer efeitos além do pâncreas, após identificarem a expressão de mRNA do receptor de GLP-1 (GLP-1R) em diversos órgãos, incluindo pulmões, cérebro, rins, estômago e coração em humanos. Subsequentemente, ficou evidente que o GLP-1R é amplamente expresso em tecidos extra-pancreáticos, como o trato gastrointestinal, coração, pulmões, rins e cérebro, reforçando a natureza multifuncional desse receptor e suas potenciais implicações terapêuticas (Figura 4; Kalra et al., 2019a; Knudsen, 2010)

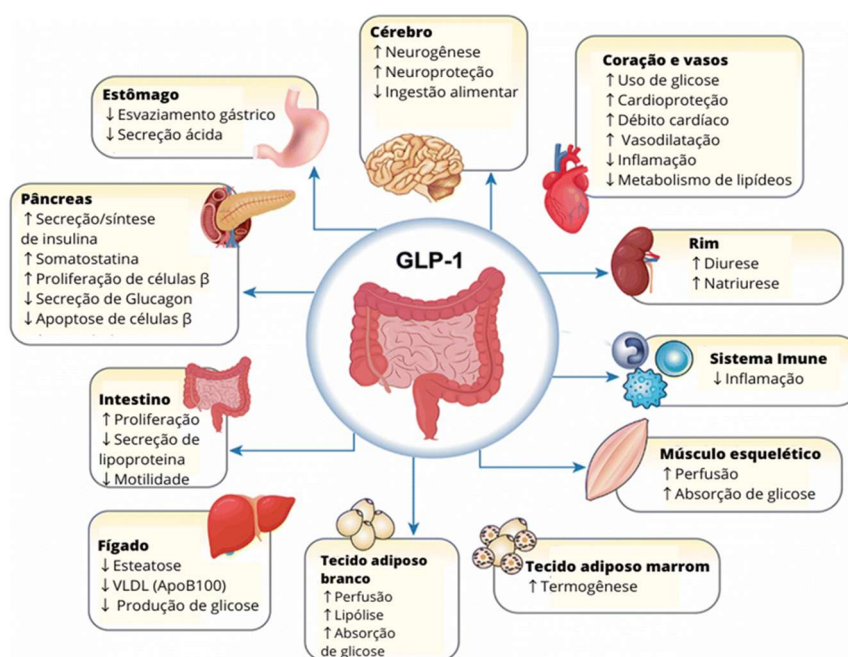


Figura 4: Órgãos-alvo do GLP-1 e seus agonistas e sua ação no organismo. Adaptado de (Kalra et al., 2019).

Estudos já demonstram que os receptores de GLP-1 (GLP-1R) estão presentes também no endotélio e no músculo liso vascular, onde desempenham um papel fundamental, como na estimulação da síntese de óxido nítrico (NO) (Helmstädter et al., 2020; Pyke et al., 2014). O NO é um agente vasodilatador arteriolar crucial, e sua produção contribui para os benefícios cardiovasculares associados à liraglutida. Esses benefícios incluem redução da pressão arterial, diminuição da área de infarto

e retardamento da progressão da aterosclerose (Bisgaard et al., 2016; Hoang et al., 2015; Qiao et al., 2018).

Ensaio clínico projetado para avaliar a segurança cardiovascular de análogos de GLP-1, como no estudo LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), mostraram que agonistas de GLP-1R de ação prolongada, como a liraglutida, reduziram significativamente o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e alto risco cardiovascular (Marso et al., 2016). Embora os mecanismos exatos ainda não sejam claros, sugere-se que a redução da inflamação cardíaca e vascular contribua significativamente para esses efeitos cardioprotetores promovidos pelos análogos do GLP-1 (Drucker, 2016).

Resultados cardiovasculares positivos da liraglutida foram relatados em estudos experimentais (Han et al., 2019; Helmstädter et al., 2020; Hoang et al., 2015; Jojima et al., 2017). Em modelos de aterosclerose em camundongos, a liraglutida retardou sua progressão independentemente do controle glicêmico (Jojima et al., 2017). Da mesma forma, Helmstädter et al. (2020) demonstraram que a liraglutida reduziu a aterosclerose em camundongos hipertensos não diabéticos por meio da ativação do receptor de GLP-1 (GLP-1R) nas células endoteliais. Além disso, foi observado que a liraglutida melhorou a disfunção vascular (Han et al., 2019) e reduziu a fibrose e disfunção cardíaca em ratos (Zheng et al., 2019).

Rakipovski et al. (2018) analisaram os efeitos da liraglutida e da semaglutida em modelos de camundongos $LDLr^{-/-}$ e ApoE, tratados com dieta ocidental por 14 semanas no modelo ApoE e 17 semanas no $LDLr^{-/-}$. O tratamento reduziu a deposição lipídica, os níveis de triglicerídeos e o peso corporal, além de diminuir a inflamação nos animais. Esses estudos, no entanto, avaliam predominantemente camundongos machos, limitando as conclusões quanto às diferenças sexuais nos efeitos cardiovasculares.

Apesar dos dados recentemente publicados serem promissores, ainda são escassos os estudos que avaliam os efeitos dessas drogas em mulheres no período pós-

menopausa e, se essas mulheres poderiam se beneficiar do tratamento com as incretinas caso tenham propensão ao desenvolvimento da aterosclerose.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar o impacto do tratamento crônico com Liraglutida sobre o desenvolvimento da placa de ateroma e parâmetros bioquímicos em camundongas com predisposição genética ao desenvolvimento da aterosclerose (*Knockout* LDLr^{-/-}) submetidas à privação de estrogênio.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar o efeito do tratamento com liraglutida sobre os seguintes parâmetros:

- Ganho de peso;
- Ingestão calórica
- Depósitos de gordura corporal;
- Deposição lipídica vascular;
- Glicemia em jejum e teste de tolerância à glicose (TTG);
- Perfil lipídico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais Experimentais

Foram utilizadas camundongas *Knockout* para receptor de colesterol LDL (LDLr^{-/-}) e C57BL/6 com 2 a 3 meses de idade. Os animais foram fornecidos pelo Laboratório de Acompanhamento Experimental do Complexo Biopráticas – UVV. Os mesmos foram mantidos em gaiolas coletivas (5 animais/gaiola) com a água e comida *ad libitum*, com temperatura e umidade controladas e ciclo de claro-escuro de 12 horas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade de Vila Velha (CEUA-UVV, Protocolo nº 668/2023) e todos os procedimentos experimentais ocorreram seguindo as regras do guia para o cuidado e uso de animais de laboratório publicado pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA.

4.2 Protocolo Experimental

Os animais foram aleatoriamente distribuídos em cinco grupos experimentais: (1) Wild Type (WT; n=10); (2) Sham + Salina (S; n=10); (3) Sham + Liraglutida (SL; n=11); (4) OVX + Salina (O; n=9); e (5) OVX + Liraglutida (OL; n=13). Os animais WT receberam dieta padrão para biotérios (Ração para biotérios, Alinutri®), enquanto os demais grupos, geneticamente modificados $LDLr^{-/-}$, foram submetidos a uma dieta hipercalórica, rica em sacarose e lipídios, com composição de 16,9% de proteína, 42,8% de carboidratos e 40,3% de lipídios (Western Diet 0,15% Colesterol - Pragsoluções Biociências®).

Os animais dos grupos Sham (S e SL) foram submetidos à cirurgia fictícia, enquanto os grupos O e OL foram submetidos à ovariectomia bilateral (OVX). Vinte e quatro horas após as cirurgias, iniciou-se o tratamento e a dieta, mantidos por 8 semanas. Os grupos tratados com liraglutida (SL e OL) receberam 1,2 mg/kg/dia de liraglutida (Victoza® Novo Nordisk), administrados por via subcutânea, divididos em duas doses diárias de 0,6 mg/kg/dia (Abdelaziz et al., 2019). Os grupos controle, tratados com veículo (S e O), receberam injeções subcutâneas de solução salina (NaCl 0,9%) em volume equivalente ao utilizado nos grupos tratados com liraglutida.

Na última semana no tratamento os animais foram submetidos ao teste de tolerância à glicose, tiveram seu ciclo estral avaliado. Ao término das 8 semanas, os animais, após anestesiados, foram eutanasiados por exsanguinação por punção cardíaca e realizada a coleta de sangue e tecidos.

4.3 Procedimentos Cirúrgicos De Ovariectomia

Para a ovariectomia os animais foram anestesiados com Quetamina e Xilasina (80 e 10 mg/kg, intraperitoneal; I.P). Após a tricotomia da área abdominal, os animais foram mantidos em decúbito dorsal e uma pequena incisão foi realizada, o tecido subcutâneo e o músculo foram dissecados, permitindo localização dos ovários e das trompas de falópio. Os ovários foram então retirados e a ligadura das trompas uterinas

realizada. O músculo e a pele foram suturados com fio absorvível de nylon monofilamentado 4,0 (Procure®).

Ao final do procedimento os animais foram acomodados em gaiolas individuais até a recuperação total. Os grupos SHAM, foram submetidos ao mesmo estresse do procedimento, sendo realizada uma incisão na parede abdominal, sob o mesmo procedimento anestésico, porém sem a remoção dos ovários (Lamas et al. 2015). Foi administrado dipirona líquida, na dosagem de 12 gotas (equivalente a 500 mg/ml), diluída em água, por via oral, por 3 dias para controle da dor pós-operatória. A dose diária foi calculada com base na dose terapêutica recomendada para camundongos, conforme o protocolo de analgesia (Flecknell, 2015).

4.4 Determinação Da Fase Do Ciclo Estral

A determinação do ciclo estral foi realizada por meio da análise microscópica de esfregaços vaginais a fresco. Para a determinação da fase, três tipos celulares foram avaliados, as células arredondadas nucleadas, as células maduras cornificadas e os leucócitos. Para tanto, o fluido vaginal foi coletado por meio de micro pipetas plásticas contendo 20µL de solução salina (NaCl 0,9%), o conteúdo coletado foi transferido para lâminas de vidro, corado com uma gota de lugol e sobreposto com lamínula para posterior observação em microscópio ótico (Leica DM500) em aumento de 10x e 40x. Este procedimento foi realizado diariamente, pelo mesmo pesquisador, durante 7 a 10 dias prévios ao término do experimento, no mesmo período do dia (8:00 - 10:00 AM) (Marcondes et al., 2002). As eutanásias foram realizadas nos animais dos grupos SHAM apenas quando elas se encontravam no estro. Os animais ovariectomizados (O e OL) encontravam-se todos em diestro, confirmando assim a ovariectomia.

4.5 Teste De Tolerância À Glicose (Ttg)

Após jejum de aproximadamente 12 horas, conforme descrito previamente por Sousa et al. (2017), a glicose (2g /kg, i.p.) foi administrada e a dosagem da glicemia foi determinado através glicosímetro (OnCall Plus II, Acon®) utilizando de amostras de sangue da cauda dos animais, nos tempos 0, 10, 20, 30, 60 e 120 minutos após a administração da glicose.

4.6 Ganho De Peso Corporal E Ingestão Calórica Semanal

Os animais foram pesados em balança semi-analítica ao início do tratamento e, posteriormente, uma vez por semana para ajuste das doses de tratamento e ao fim do experimento. A avaliação do ganho de massa corpórea foi realizada pelo cálculo da diferença entre as massas iniciais dos animais, após 30 dias e após 60 dias do tratamento.

A ingesta calórica dos animais foi calculada a partir da diferença entre a quantidade de ração oferecida aos animais e a diferença remanescente na gaiola, 24 horas após a oferta.

4.7 Coleta de Sangue, Perfusão e Retirada de Tecidos

Ao final das oito semanas de tratamento as camundongas foram novamente anestesiadas com cloridrato de Quetamina (11,5 mg/100g; i.p.) e Xilazina (0,1 mg/100g; i.p.) e as amostras de sangue foram coletadas por meio de punção do ventrículo, com seringa de 1 mL e agulha de insulina. As amostras coletadas foram imediatamente transferidas para tubos com anticoagulante Ácido Etilenodiamino Tetra-acético (EDTA sódico; 300 mmol/L), em seguida o plasma, foi separado por centrifugação a 3000 rpm, por 10 minutos. O plasma foi mantido a -80°C até as análises posteriores.

Após a coleta de sangue, o animal foi perfundido com tampão fosfato (PBS - phosphate buffered saline - pH 7,4) através do ventrículo esquerdo, para retirada do sangue remanescente.

4.8 Perfil Lipídico

Os níveis plasmáticos de triglicerídeos, colesterol HDL (HDL-C) foram determinados através de kits comerciais de acordo com as instruções do fabricante (Bioclin®, Minas Gerais, Brasil) e expressos em mg/dL. Os níveis de colesterol não HDL (nHDL-C) foram calculados através da diferença entre o colesterol total e o HDL-C (Daleprane et al., 2012). A determinação do colesterol LDL foi realizada por meio da equação:

LDL = Colesterol total - (HDL-C + VLDL), considerando para o cálculo de Colesterol VLDL = Triglicérides / 5 (Lewis, 1973).

4.9 Determinação dos Depósitos de Gorduras Corporais

Após a perfusão, os depósitos de gorduras corporais foram retirados (gordura inguinal, retroperitoneal e gonadal), limpas em tampão fosfato (PBS, pH = 7.2), secas, em seguida pesadas, para a determinação do quantitativo de gordura corporal (Santos et al., 2013).

4.10 Preparação “*En Face*”

Após a eutanásia, a aorta foi retirada desde o ponto inicial da aorta ascendente até a bifurcação ilíaca e armazenada em solução de PBS-formol 10%. A seguir, a aorta foi limpa e aberta para expor o lúmen, sendo um corte inicial realizado na curvatura aórtica menor e se estendendo até a bifurcação ilíaca. Um segundo corte foi feito desde a curvatura maior até a artéria subclávia. Após o corte, as aortas foram fixadas em superfície de etil vinil acetato (EVA) com pinos de aço para garantir que o tecido mantenha sua posição plana e horizontal (Daugherty & Rateri; 2005).

4.11 Análise da Deposição Lipídica Vascular (*En Face*)

As aortas previamente submetidas à preparação *en face* foram coradas com marcador de lipídeos Oil-Red-O (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) para observação da deposição lipídica conforme relatado por Paigen *et al.* 1987. Para tanto, as amostras foram submersas em solução alcoólica com Oil-Red 0,3%, por dez minutos e posteriormente lavadas em uma cuba com água, para retirar o excesso do corante vermelho. Para determinar a deposição lipídica, foi realizada a análise por meio da intensidade e extensão da coloração vermelha das imagens das aortas coradas, obtidas usando uma câmera digital de alta resolução e, em seguida, realizada análise a morfométrica usando um programa de software de imagem gratuito (ImagemJ® 1.35d, – National Institute of Health, Bethesda, MD). As áreas de lesão aórtica foram medidas por um investigador cego para o procedimento experimental e os resultados

foram expressos como a razão da área de deposição lipídica em relação ao controle (WT).

4.12 Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.). As variáveis do experimento tiveram a normalidade avaliada pelo método de Kolmogorov-smirnov. Os dados paramétricos foram analisados utilizando-se análise de variância de uma via (ANOVA). A significância da diferença entre as médias foi determinada por teste post hoc pelo método de Tukey, com significância aceita acima de 5% ($p < 0,05$). Os dados que necessitam da avaliação do tempo foram avaliados por meio da Análise de variância de duas vias (Two way ANOVA) seguido do teste post hoc de Tukey, com significância aceita acima de 5% ($p < 0,05$). Para análise estatística e apresentação gráfica dos resultados foi utilizado o Prism software, versão 10 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

5. RESULTADOS

5.1 Peso Corporal e Depósitos De Gordura

A Figura 5, Painel A apresenta os resultados do peso corporal dos animais avaliado após 30 dias e ao final do tratamento (WT: 22,0g $\pm$ 0,6, S: 22,8 g $\pm$ 0,6g, SL: 19,8 g $\pm$ 0,4g, O: 24 g $\pm$ 0,9g, OL: 20,6g $\pm$ 0,5g). Todos os grupos *knockout* para receptor de LDL apresentaram pesos semelhantes no início do experimento, indicando uma distribuição basal homogênea dos animais. O mesmo não pode ser observado para os animais C57 (WT), que apresentaram peso inicial superior (Figura 5; Painel A).

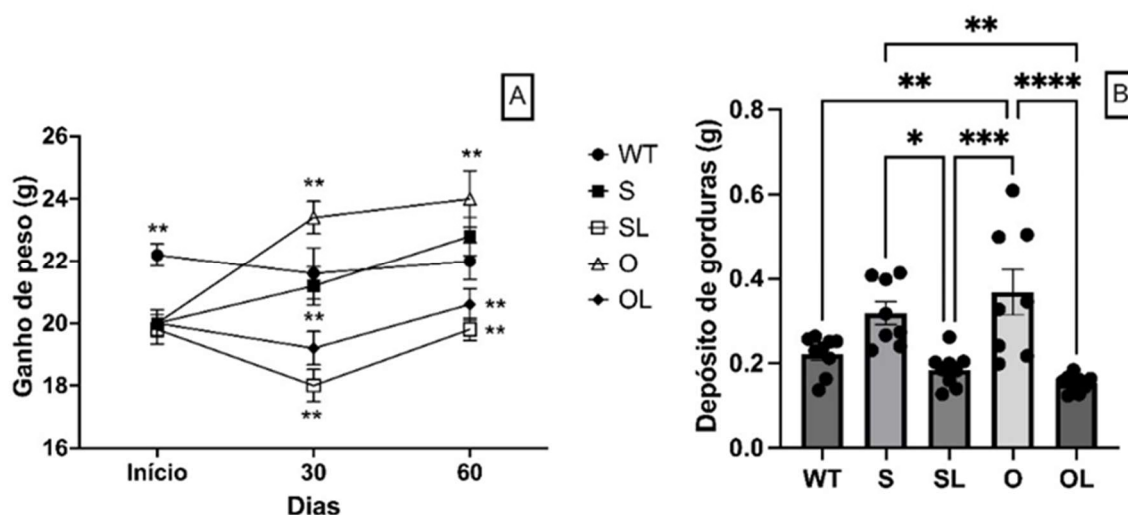


Figura 5. Painel A: Evolução do peso no início, após 30 e 60 dias de tratamento. **Painel B:** Massa total dos depósitos de gordura (Inguinal, retroperitoneal e gonadal) retirados após 8 semanas de tratamento. Os resultados estão expressos como média $\pm$ E.P.M. Painel A: Dados analisados por Two-way ANOVA, seguidos pelo teste post hoc de Tukey. Painel B: Dados analisados por ANOVA, seguidos pelo teste post hoc de Tukey. ($F = 11,13$; $DFd = 4, 38$). * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ **** $p < 0,0001$.

O grupo controle (WT) apresentou ganho de peso discreto e progressivo ao longo do experimento, o que é esperado para animais saudáveis e em crescimento. Em contraste, o grupo ovariectomizado (O) apresentou ganho de peso mais acentuado, principalmente nos primeiros 30 dias, superando os demais grupos ($p < 0,05$). Aos 60 dias, o ganho de peso se estabilizou, mas ainda se manteve mais elevado ($p < 0,05$).

Pode-se observar que o tratamento com liraglutida (SL e OL) resultou em redução acentuada no ganho de peso corporal após 30 dias quando comparados aos grupos sem tratamento (S e O) e foi capaz de prevenir o ganho de peso ao final dos 60 dias de tratamento ($p < 0,05$), indicando efeito protetor contra o ganho de peso.

Com relação à massa total dos depósitos de gordura (gonadal, inguinal, retroperitoneal) coletados, os resultados mostram que o tratamento com a liraglutida promoveu redução da massa total dos depósitos de gordura em comparação com seus respectivos controles (Figura 1, Painel B: WT: $0,22 \pm 0,01g$; S: $0,32 \pm 0,03g$; SL: $0,19 \pm 0,01g$; O: $0,37 \pm 0,06g$; OL: $0,15 \pm 0,01g$; $p < 0,05$). Desta forma o grupo OVX sem tratamento (O) apresentou os maiores valores de depósitos de gordura quando comparado aos animais tratados com liraglutida sem, entretanto, haver diferença

entre o grupo S (Figura 5; Painel B). Esse resultado está em concordância com a avaliação de ganho de peso, indicando que a prevenção no ganho de peso da liraglutida pode ser associada a menor massa de gordura.

5.2. Ingestão Calórica Semanal

Ao final do tratamento foi calculada a média de consumo calórico semanal por grupo experimental (Figura 6). Os dados mostraram que houve ingestão calórica significativamente maior em todos os grupos alimentados com a dieta hipercalórica em comparação ao grupo *Wild type* (WT), entretanto, o tratamento com a liraglutida promoveu redução na ingestão em comparação aos seus grupos controles (WT: $7,84 \pm 0,18$ g; S: $10,85 \pm 0,23$ g; SL: $9,783 \pm 0,30$ g; O: $10,29 \pm 0,48$ g; OL: $8,91 \pm 0,23$ g; $p < 0,05$).

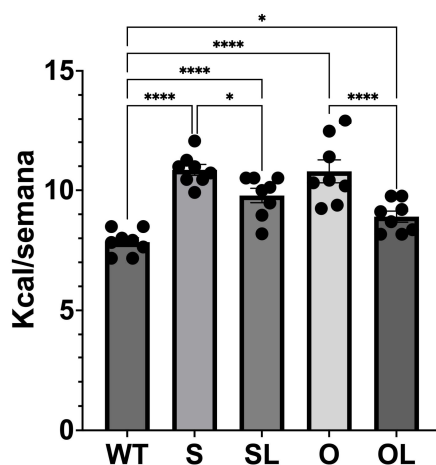


Figura 6: Ingestão calórica semanal dos respectivos grupos experimentais. Os resultados estão expressos como média $\pm$ E.P.M. Dados analisados por ANOVA, seguidos pelo teste post hoc de Tukey. ($F = 18,3$; $DFd = 4,35$) * $p < 0,05$ **** $p < 0,0001$.

5.2 Teste de Tolerância à Glicose

O teste de tolerância à glicose foi realizado entre os últimos sete dias do tratamento com a liraglutida. A Figura 7; Painel A, mostra a resposta da glicose sanguínea dos grupos experimentais no decurso do tempo. Observa-se que, após a injeção intraperitoneal de glicose (2g/kg), houve um aumento rápido nos níveis glicêmicos em todos os grupos, atingindo um pico entre 10 e 20 minutos. No entanto, a magnitude desse aumento e a subsequente taxa de declínio variaram entre os grupos. O grupo OVX (O) apresentou os níveis de glicose mais elevados em quase todos os pontos

de tempo após a injeção, indicando uma menor tolerância à glicose em comparação com os outros grupos.

Em contrapartida, os grupos tratados com liraglutida (SL e OL) demonstraram redução mais acentuada dos níveis glicêmicos em comparação com seus respectivos controles (S e O) em diversos pontos de tempo. O grupo Wild Type (WT), por sua vez, apresentou os menores níveis glicêmicos ao longo do teste, demonstrando a tolerância à glicose normal em animais sem manipulação.

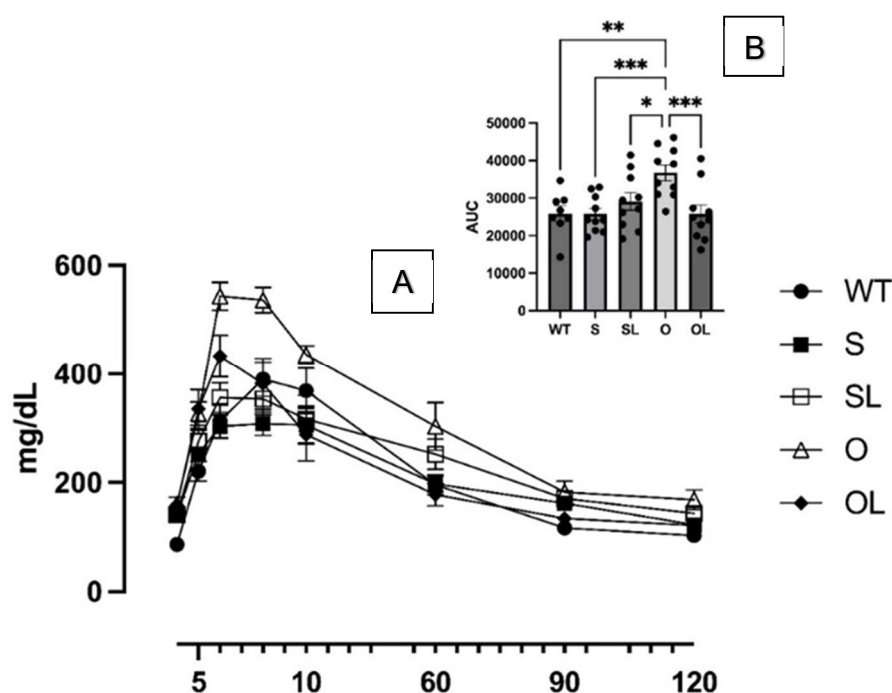


Figura 7, Painel A: Curva do Teste de tolerância à glicose (TTG). **Painel B:** Gráfico de barras representando a Área sob a curva (AUC) dos animais submetidos ao TTG. Os resultados estão expressos como média $\pm$ E.P.M. Dados analisados por ANOVA, seguidos pelo teste post hoc de Tukey ($F=46,78$; $DFd = 4,39$). * $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$.

No Painel B da Figura 7 está apresentada a análise da área sob a curva (AUC) da curva glicêmica de cada grupo, fornecendo uma medida integrada da resposta glicêmica ao longo do tempo estudado (WT: 25869 ± 2385 ; S: 25722 ± 2221 ; SL: 29121 ± 3135 ; O: 37291 ± 3131 ; OL: 26087 ± 3041 AUC). Os resultados da AUC corroboram com as observações da Figura 7, Painel A. Indicando que o grupo ovariectomizado (O) apresentou concentrações significativamente mais elevadas de glicose no sangue ao longo do tempo, representado por uma AUC superior do que os grupos *Wild Type* e SHAM (WT, S e SL), e que o tratamento com a liraglutida foi capaz de promover

redução da glicose na corrente sanguínea no grupo ovariectomizado (OL), reduzindo sua AUC em relação ao seu controle. Entretanto, não houve melhora significativa nesse parâmetro no grupo SHAM tratado com a liraglutida (SL) em comparação com o seu grupo controle (S).

5.3. Perfil Lipídico

A Figura 8 apresenta os resultados das análises bioquímicas de HDL-C (Painel A), triglicerídeos (Painel B), nHDL-C (Painel C) e LDL-c (Painel D) nos respectivos grupos experimentais. Como esperado, os animais LDL^{r/-} apresentaram menores níveis de HDL-C (WT: 12,83±1,99; S: 4,78±0,39; SL: 5,13±0,88; O: 6,54±0,65; OL: 5,29±0,74 mg/dL) e maiores de LDL (WT: 36,6±1,8; S: 889,1±26,9; SL: 780,7±89,2; O: 1004±60,8; OL: 762,5±83,7 mg/dL;), nHDL-C (WT: 43,01±2,57; S: 900,6±59,06; SL: 810,8±91,2; O: 986,6±127,3; OL: 760,3±59,04 mg/dL;) e triglicerídeos (WT: 28,16±4,28; S: 212,1±37,8; SL: 150,1±19,4; O: 266,6±59,2; OL: 144,2±21,9 mg/dL;) quando comparado com os grupos WT.

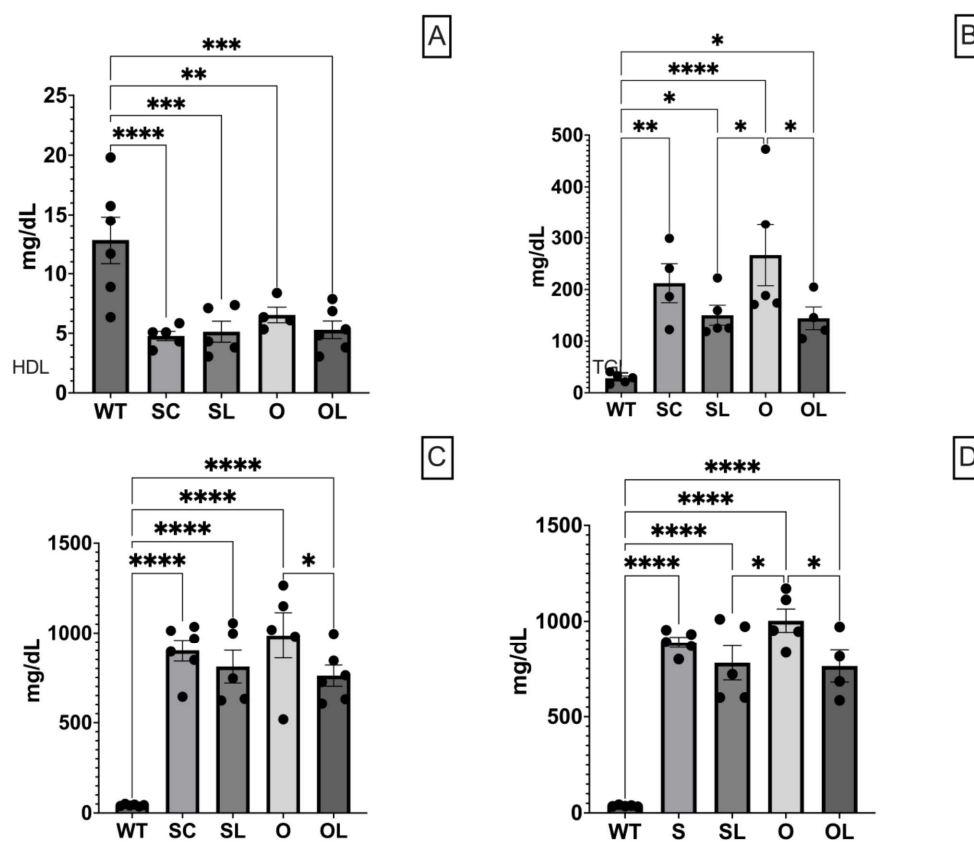


Figura 8: Perfil lipídico plasmático dos respectivos grupos experimentais. Gráficos de barras mostrando o parâmetro de (A) HDL-C, (B) Triglicerídeos (C) nHDL-C e (D) LDL-C dos respectivos grupos experimentais. Os resultados estão expressos como média ± E.P.M. Dados analisados por ANOVA, seguidos pelo teste post hoc de Tukey. *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 ****p<0,0001.

Os resultados mostraram que o tratamento com a liraglutida foi capaz de reduzir os níveis de colesterol LDL, colesterol nHDL-C e triglicerídeos no grupo OVX (OL), adicionalmente nos animais do grupo SHAM houve uma tendência na redução desses parâmetros promovida pela liraglutida. Todavia, a liraglutida não foi capaz de alterar significativamente a concentração sérica de HDL-C independente da ovariectomia.

5.4 Análise da Deposição Lipídica Vascular

A Figura 9 mostra os resultados da deposição lipídica vascular, avaliada em aortas previamente submetidas à preparação *en face* e coradas com Oil-Red-O. Os resultados demonstraram redução significativa da deposição lipídica nas aortas após o tratamento com a liraglutida tanto no grupo SHAM quanto no grupo OVX (S: $1,320 \pm 0,03$; SL: $1,129 \pm 0,011$; O: $1,356 \pm 0,09$; OL: $1,154 \pm 0,02$), entretanto, a ovariectomia *per se* não foi capaz de promover aumento na deposição lipídica quando comparado ao grupo SHAM ($p > 0,05$).



Figura 9: Análise da deposição lipídica vascular. **(A)** Imagem do corte das aortas de cada grupo experimental preparadas pelo método *en face* e lesões ateroscleróticas coradas com Oil-Red. **(B)** Deposição lipídica em aortas. Os resultados estão expressos como média $\pm$ E.P.M. Dados analisados por ANOVA, seguidos pelo teste post hoc de Tukey. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo foi o primeiro a avaliar o impacto do tratamento com a liraglutida no desenvolvimento da placa de ateroma, alterações metabólicas e bioquímicas em camundongas LDLr^{-/-} submetidas à ovariectomia (OVX), modelo que mimetiza a privação de estrogênio característica da menopausa. Nossos resultados evidenciaram efeitos deletérios da privação de estrogênio no metabolismo e o potencial terapêutico da liraglutida em reverter, pelo menos parcialmente, esses impactos negativos.

Nossos resultados demonstraram que a liraglutida reduziu significativamente a deposição lipídica nas aortas de camundongos submetidos à dieta rica em gordura, tanto no grupo SHAM quanto no grupo OVX, corroborando com estudos anteriores que demonstraram o efeito protetor da liraglutida na aterosclerose em modelos animais. Os mecanismos pelos quais os análogos do receptor GLP-1 (GLP-1R) agem na patogênese da aterosclerose ainda não foram totalmente elucidados. Na última década, diversos outros estudos têm explorado possíveis mecanismos, incluindo a modulação do metabolismo lipídico, o recrutamento de leucócitos, a redução da inflamação, e a melhora da função endotelial (Alexiadou et al., 2024; Bays et al., 2017; Kyriakos et al., 2020).

A utilização da OVX como modelo experimental para mimetizar a deficiência de estrogênio observada na menopausa feminina é amplamente validada na literatura (Cristine de Oliveira et al., 2018; Jiang et al., 2020; Lei et al., 2021). Estudos em animais demonstraram que a deficiência dos hormônios ovarianos atua como fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, piorando lesões e a deposição lipídica na aorta (Moraes et al., 2020; Yang et al., 2019), diferente dos nossos resultados onde a ovariectomia per se não foi capaz de promover um aumento significativo na deposição lipídica quando comparado ao grupo SHAM, o tempo de seguimento do estudo pode ser um motivo para a discrepância encontrada em nosso estudo.

Rakipovski e outros (2018) utilizando modelos animais aterosclerose, com camundongos $LDLr^{-/-}$ e $Apoe^{-/-}$, tratados dos agonistas do GLP-1R, liraglutida e semaglutida, demonstraram supressão do desenvolvimento da placa aterosclerótica, independentemente da redução do colesterol. Enunciando alterações em parâmetros relacionados ao metabolismo do colesterol, como prostaglandina I2 sintase (PTGIS), recrutamento de leucócitos, por meio do ligante de quimiocina do motivo CC 2 (CCL2), osteopontina (OPN), interleucina (IL-6)

e adesão de leucócitos, molécula de adesão celular vascular (VCAM)-1, E-selectina (SELE), indicando a sua ação na regulação de marcadores de instabilidade e inflamação da placa.

Estudos demonstram que os agonistas do GLP-1R podem modular a resposta inflamatória, evidenciando seu potencial impacto nos marcadores inflamatórios. Em um estudo in vitro, o tratamento com um agonista do GLP-1R reduziu a expressão de mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias ($TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$) em macrófagos RAW264.7 estimulados por lipopolissacarídeo (LPS) (Lu et al., 2019). De forma consistente, em um modelo experimental com ratos Wistar machos, o tratamento com exendina-4 diminuiu os níveis de citocinas pró-inflamatórias ($IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $TNF-\alpha$ e $IFN-\gamma$) após a administração de LPS (Yanay et al., 2015). Esses achados sugerem um papel relevante dos agonistas do GLP-1R na modulação da inflamação induzida.

Chang e colaboradores (2019) investigaram como a dulaglutida, agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1R), pode prevenir os efeitos do LDL oxidado (ox-LDL) em células endoteliais aórticas humanas, ao prevenir a supressão de KLF2, por meio da proteína p53. O KLF2, um fator de transcrição, desempenha um papel crucial na proteção contra danos induzidos pelo ox-LDL (Santoyo-Suarez et al., 2023). Sua ativação acarretou na melhora da função endotelial, redução do estresse oxidativo induzido por ox-LDL, inibição da expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, redução de moléculas de adesão (VCAM-1 e E-

selectina), além de prevenir a adesão de monócitos às células endoteliais aórticas humanas e consequente progressão da aterosclerose (Chang et al., 2019).

Nossos resultados apontam que os animais alimentados com a dieta ocidental apresentaram uma ingestão calórica significativamente maior em comparação com o grupo WT (dieta padrão). Esse achado corrobora a literatura, que descreve como a dieta ocidental, rica em açúcar, gordura e alimentos ultraprocessados possui alta densidade calórica o que contribui para a sua ingestão em excesso (Martinez et al., 2017). Além disso, esses alimentos favorecem o aparecimento de alterações na permeabilidade intestinal, disbiose. Um cenário disbiótico leva a produção de diversas substâncias deletérias na luz intestinal, como toxinas, além da redução nas bactérias benéficas que produzem substâncias positivas a microbiota intestinal como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) (Hays et al., 2024).

A redução na produção de AGCCs, como acetato, propionato e butirato leva ao comprometimento da barreira intestinal, tendo em vista que esses AGCCs estão relacionados à expressão de ocludina e zonulina, importantes proteínas responsáveis por manter as Tight junctions (Rosa Pérez et al., 2020; Santoyo-Suarez et al., 2023). Essas alterações, associados ao aumento da endotoxemia, por meio do aumento do LPS, demonstraram elevar o estresse oxidativo, assim como marcadores de infiltração de macrófagos e marcadores inflamatórios, induzindo à resistência à insulina (Cani et al., 2007). Nesse contexto, podemos inferir que a disbiose intestinal é um fator crucial na progressão da aterosclerose, e um possível mecanismo envolvido na formação da placa aterosclerótica observada em nossos resultados. Assim como, pode-se justificar uma possível via de atuação da liraglutida, na modulação da microbiota intestinal e consequente redução da inflamação, ressaltando efeito protetor contra a aterosclerose.

Ainda nesse contexto, a microbiota intestinal pode alterar a produção de GLP-1, hormônio fundamental para a saciedade. Os AGCCs produzidos por microrganismos intestinais, podem estimular as células enteroendócrinas a liberar hormônios anorexígenos, como peptídeo YY (PYY), peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e colecistoquinina (CCK), que promovem a saciedade e reduzem o apetite (Han et

al., 2021). Além disso, os AGCCs podem promover a secreção de hormônios periféricos (leptina, grelina e insulina), que desempenham papéis importantes na regulação do apetite e do metabolismo energético, respostas aos sinais de fome e saciedade (Han et al., 2021; Zeng et al., 2023). Nossos resultados, demonstraram um aumento significativo na ingestão calórica nos animais alimentados com dieta ocidental, sugerem que uma provável disbiose intestinal pode ter contribuído para esse achado, associada ao desequilíbrio entre os hormônios da fome e saciedade.

Em contrapartida, o tratamento com a liraglutida promoveu a redução da ingestão calórica semanal observada em ambos os grupos tratados (SL e OL), o que demonstra diretamente a ação anorexígena do análogo de GLP-1. Esse achado é consistente com o mecanismo de ação da liraglutida, que atua nos centros hipotalâmicos reguladores do apetite, promovendo a saciedade e reduzindo a ingestão alimentar (Andersen et al., 2018). A redução na ingestão calórica, em conjunto com outros mecanismos de ação da liraglutida, como o aumento da secreção de insulina glicose-dependente (Nauck & Meier, 2018) e a melhora da sensibilidade à insulina (Nevola et al., 2023), contribuem sinergicamente para a atenuação do ganho de peso e a melhora do perfil metabólico observados em nosso estudo.

A OVX em camundongos fêmeas, em nosso estudo, resultou em alterações metabólicas significativas, incluindo aumentados níveis de glicose em relação aos demais grupos, conforme evidenciado pelo TTG. Esse achado está de acordo com a literatura, que demonstra que a deficiência de estrogênio, condição induzida pela OVX, e sua deficiência está associada à resistência à insulina e a distúrbios no metabolismo da glicose (De Paoli et al., 2021; Zhu et al., 2023).

A resistência à insulina, um estado em que as células do organismo não respondem adequadamente à insulina, hormônio responsável por regular os níveis de glicose no sangue, é um fator chave no desenvolvimento de diversas doenças metabólicas, como diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica (Zhao et al., 2023). O estrogênio desempenha um papel crucial na manutenção da sensibilidade à insulina e na homeostase glicêmica, exercendo seus efeitos através de múltiplos mecanismos. Estudos têm demonstrado que o estrogênio pode modular a expressão e a atividade

de transportadores de glicose, como o GLUT4, em tecidos como o músculo esquelético e o tecido adiposo, aumentando a captação de glicose (Campello et al., 2017).

Um dos mecanismos pelos quais o estrogênio exerce seus efeitos no metabolismo da glicose, inclui a modulação da via de sinalização à insulina, envolvendo receptores de estrogênio 1 e 2 (ESR1 e ESR2) e do transportador de glicose sensível à insulina tipo 4 (GLUT4) (Gregorio et al., 2021). O estrogênio induz um transporte de ESR1 núcleo-membrana plasmática mediado por SRC, o que leva a um aumento da fosforilação de serina/treonina-proteína quinase (AKT) e da expressão de gene da família de transportadores de soluto 2 membro 4 - Slc2a4/GLUT4, resultando em maior translocação de GLUT4 para a membrana plasmática e, conseqüentemente, melhora na captação de glicose estimulada pela insulina. Destacando o papel crucial do ESR1 na mediação dos efeitos benéficos do estrogênio na sensibilidade à insulina (Campello et al., 2017).

Além disso, o estrogênio pelas células β s e a sensibilidade à insulina em órgãos como o fígado. O 17 β -estradiol pode influenciar a secreção de insulina de forma notável, devido a presença de receptores de estrogênio nas ilhotas nas células β pancreáticas (Nadal et al., 1998). Acreditamos assim, que ausência do estrogênio em nossos animais submetidos à OVX possa um dos fatores desencadeantes da resistência à insulina.

Em contrapartida, os nossos dados do TTG evidenciaram o potencial terapêutico da liraglutida em reverter essa alteração no metabolismo da glicose, relatado pela redução dos níveis de glicose do grupo OVX tratados com a liraglutida (OL) em comparação com seu respectivo controle (O). Estudos recentes corroboram esse efeito, destacando que a ativação do receptor GLP-1 melhora a homeostase glicêmica, aumento da secreção de insulina e redução da resistência insulínica, mecanismos elucidados por diversos estudos em humanos (Pulipati et al., 2020; Zheng et al., 2024). Como o trabalho de Marso e colaboradores (2020), que elucidou benefícios significativos na redução de eventos cardiovasculares maiores e na melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (DT2)

e insuficiência cardíaca (IC) tratados com liraglutida. Esses achados em conjunto, sugerem que a liraglutida pode atuar em mecanismos envolvidos na sensibilidade à insulina e na captação de glicose pelos tecidos, mesmo na ausência de estrogênio.

Não obstante, em nosso estudo, o tratamento com liraglutida no grupo Sham (SL) não resultou em melhora significativa na glicemia em comparação ao seu grupo controle (S). Este achado corrobora a literatura que demonstra a eficácia da liraglutida na redução da glicemia principalmente em condições de hiperglicemia (Villalba et al., 2020). A ação clássica da liraglutida, ao estimular a secreção de insulina pelas células β (Nadkarni et al., 2014), exerce seu efeito hipoglicemiante principalmente em indivíduos hiperglicêmicos, preservando a normoglicemia (Dejgaard et al., 2020; Xia et al., 2024). Portanto, a ausência de efeito hipoglicemiante significativo no grupo SL, cujos animais apresentavam glicemia basal dentro da normalidade, está em consonância com o mecanismo de ação bem estabelecido do GLP-1.

Adicionalmente em relação ao perfil lipídico, nossos resultados demonstraram que a OVX induziu uma tendência à alteração no perfil lipídico que apesar de não significativa, caracterizada por aumento do LDL, nHDL-C e TGL. Esses achados são parcialmente condizentes com a literatura que associa a deficiência estrogênica a um perfil lipídico aterogênico, com aumento nos níveis de CT, LDL-C e TGL, acompanhado da redução das concentrações de HDL-C, o que contribui para o aumento do risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa (Pardhe et al., 2017; Ryczkowska et al., 2023; Stevenson et al., 1993). Desta forma, a redução nos níveis de estrogênio está associada negativamente ao metabolismo lipídico, alterando a atividade de enzimas envolvidas na síntese e no catabolismo de lipoproteínas, bem como na expressão de receptores de LDL e HDL, caracterizando assim, o aumento do risco cardiovascular (Anagnostis et al., 2015; Xie et al., 2022; Zhu et al., 2004).

O tratamento com a liraglutida, foi capaz de reverter, em grande parte, essas alterações induzidas pela OVX, promovendo diminuição significativa nos níveis de colesterol LDL, nHDL-C e TGL. Convergingo com estudo utilizando GLP-1 RAs, que demonstram seus efeitos na redução de lipídios, como diminuição ínfima do LDL-C e o CT, todavia não afetou significativamente os triglicerídeos, o VLDL-C e o HDL-C

(Rivera et al., 2025). O mecanismo pelo qual os de GLP-1 RAs promovem benefícios nos perfis lipídicos ainda não foi claramente identificado e pode estar envolvido em uma regulação complexa de diversos fatores.

O tratamento com liraglutida em pacientes com DM2, apresentaram efeitos no metabolismo pós-prandial de quilomícrons. A liraglutida diminuiu produção de apoB48 intestinal, o tamanho dos quilomícrons e reduziu a depuração direta de quilomícrons, acompanhados pela diminuição da secreção de triglicerídeos do fígado na densidade VLDL1 (Taskinen et al., 2021). O que sugere o potencial da liraglutida em melhorar a lipemia e reduzir o risco de DCV (Hermansen et al., 2013). Entre pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e DM2, o tratamento com a liraglutida em conjunto com metformina, o melhorou a distribuição lipídica do LDL, da proteína C-reativa (PCR) e correlações significativas entre ApoB e colesterol total e suas subfrações, na aterosclerose (Anholm et al., 2019).

Anholm e colaboradores (2019) durante o tratamento com liraglutida em combinação com metformina em 41 pacientes com DM2 e doença arterial, mostraram redução significativa lipólise e na oxidação lipídica. Sugerindo uma possível mudança no metabolismo energético, que pode indicar que a terapia com liraglutida é capaz de induzir o organismo a alternar entre diferentes fontes de energia (glicose e lipídios) de acordo com as necessidades.

A ausência de alteração significativa nos níveis de HDL-c após o tratamento com a liraglutida tanto no grupo Sham quanto no grupo OVX, apesar de divergir em relação a alguns estudos, encontra respaldo em evidências da literatura que demonstram a complexidade da resposta do HDL-C à intervenções com a utilização de agonistas do receptor de GLP-1 e a perda de peso (Bu et al., 2024; Sun et al., 2015). Salientando a heterogeneidade das partículas de HDL em suas propriedades físico-químicas e seu metabolismo (Engelbrechtsen et al., 2017; Trajkovska & Topuzovska, 2017). Nesse contexto, o efeito do liraglutida nos níveis de HDL-C tem sido descrito na literatura com direções divergentes (Berberich & Hegele, 2021; Gul et al., 2024). A ausência de alteração significativa no HDL-C em nosso estudo, especificamente,

pode ser também atribuída a particularidades do modelo experimental utilizado, como a linhagem dos animais, o tempo de tratamento e a dose de liraglutida.

Model et al. (2021), que, utilizando ratas Wistar OVX, observaram aumento do peso corporal, dos depósitos de tecido adiposo branco, triglicerídeos hepáticos e glicogênio cardíaco após a ovariectomia. Efeitos esses revertidos pelo tratamento com liraglutida, com aumento da oxidação da glicose e da lipogênese nos tecidos adiposos marrom e branco. De forma complementar, ratas fêmeas foram submetidas à ovariectomia, para elucidar a convergência de GLP-1Ras, estrogênio e vias envolvidas. A ausência de estrogênios promoveu mudanças significativas no metabolismo lipídico nos tecidos adiposos.

Em contrapartida, a administração de liraglutida, demonstrou modular esses processos, de forma principal pela inibição da lipogênese no tecido adiposo subcutâneo. Apesar da OVX não ter promovido mudança significativa no tecido adiposo marrom, a liraglutida aumentou a lipólise hepática. Adicionalmente a análise do transcriptoma revelou a reprogramação genética significativa no tecido adiposo branco pela ovariectomia, reforçando o papel crucial dos estrogênios na regulação metabólica lipídica (Model et al., 2024).

Esses resultados fornecem possíveis mecanismos importantes sobre a interação entre estrogênios e GLP-1 metabolismo energético, destacando o potencial terapêutico da liraglutida para condições como obesidade e DM2 na privação do estrogênio (Model et al., 2024). Achados esses que podem justificar a atenuação significativa do ganho de peso e, concomitantemente, na redução dos depósitos de gordura com o tratamento com liraglutida em camundongas OVX do nosso estudo.

A eficácia da liraglutida em animais ovariectomizados sugere uma interação complexa entre seus mecanismos de ação e os efeitos da deficiência estrogênica (Model et al., 2024; Rossetti et al., 2024). Embora o estrogênio module a expressão e sensibilidade dos receptores de GLP-1 (Handgraaf & Philippe, 2019; Müller et al., 2019), os resultados demonstram que a liraglutida pode exercer seus efeitos mesmo na ausência desse hormônio. Deste modo, nossos achados sugerem que outros

mecanismos, como a modulação do apetite, a melhora da sensibilidade à insulina e os efeitos diretos no metabolismo lipídico, podem ser mais relevantes neste contexto do que a deficiência de estrogênio.

Ressaltamos adicionalmente, que o tratamento com a liraglutida não foi capaz de alterar os níveis de HDL-C, nHDL-C e triglicerídeos nos animais SHAM. Essa observação nos leva a levantar algumas hipóteses importantes, que podem estar inter-relacionadas. Como relatado anteriormente, a liraglutida pode modular o metabolismo lipídico por mecanismos como o aumento da secreção de insulina, a redução da produção de VLDL e a modulação da expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico (Gul et al., 2024; Zhao et al., 2024). Em animais SHAM, que não apresentam resistência à insulina e que possuem estrogênio circulante, este pode estar exercendo um efeito protetor no metabolismo lipídico, deste modo, o efeito da liraglutida no perfil lipídico pode ser menos pronunciado.

Sumarizando, o presente estudo demonstrou que o tratamento com a liraglutida foi capaz de atenuar alterações induzidas pela ovariectomia em camundongas LDLr^{-/-}, como o ganho de peso, o acúmulo de gordura, a deposição lipídica vascular, as alterações no perfil lipídico e a disfunção glicêmica. Esses dados reforçam o potencial terapêutico da liraglutida para o tratamento de distúrbios metabólicos associados à deficiência de estrogênio, como observado na pós-menopausa, sugerindo um efeito cardioprotetor significativo. Nosso estudo apresenta algumas limitações, como a falta de análises biomoleculares para melhor elucidar mecanismos envolvidos nos resultados encontrados. São necessários assim, mais estudos para complementar, confirmar e melhor elucidar os completamente os mecanismos envolvidos. Assim como confirmar esses resultados em humanos, bem como determinar a dose adequada e o tempo de tratamento ideal.

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, podemos concluir que o tratamento com liraglutida demonstrou um potencial efeito protetor frente às alterações metabólicas e bioquímicas induzidas pela dieta ocidental em camundongas LDLr^{-/-} submetidas à ovariectomia. Apesar da privação de estrogênio não ter promovido um aumento significativo na deposição lipídica, a liraglutida se mostrou eficaz na redução dessa

deposição, corroborando com a literatura sobre seus efeitos anti-aterogênicos. Os achados indicam a liraglutida como uma potencial alternativa terapêutica para o tratamento de mulheres pós-menopausa, tendo em vista os benefícios metabólicos e cardiovasculares.

7. REFERÊNCIAS

Abildgaard, J., Tingstedt, J., Zhao, Y., Hartling, H. J., Pedersen, A. T., Lindegaard, B., & Nielsen, S. D. (2020). Increased systemic inflammation and altered distribution of T-cell subsets in postmenopausal women. *PLOS ONE*, 15(6), e0235174. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0235174>

Ajoolabady, A., Pratico, D., Lin, L., Mantzoros, C. S., Bahijri, S., Tuomilehto, J., & Ren, J. (2024). Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death & Disease* 2024 15:11, 15(11), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07166-8>

Andersen, A., Lund, A., Knop, F. K., & Vilsbøll, T. (2018). Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology* 2018 14:7, 14(7), 390–403. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0016-2>

Alavi, S. E., & Ebrahimi Shahmabadi, H. (2021). GLP-1 peptide analogs for targeting pancreatic beta cells. *Drug Discovery Today*, 26(8), 1936–1943. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2021.03.032>

Albertini, M. C., Ozawa, Y., Lichtenberg, D., Haroutounian, S. A., & Azzi, A. (2022). Oxidative Stress: What Is It? Can It Be Measured? Where Is It Located? Can It Be Good or Bad? Can It Be Prevented? Can It Be Cured? *Antioxidants* 2022, Vol. 11, Page 1431, 11(8), 1431. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX11081431>

Alexiadou, K., Hartley, A., Tan, T. M. M., & Khamis, R. (2024). The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists beyond obesity and type 2 diabetes: An anti-atherosclerotic action. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 34(8), 552–557. <https://doi.org/10.1016/J.TCM.2024.03.003>

Anagnostis, P., Stevenson, J. C., Crook, D., Johnston, D. G., & Godsland, I. F. (2015). Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas*, 81(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2015.02.262>

Anholm, C., Kumarathurai, P., Pedersen, L. R., Samkani, A., Walzem, R. L., Nielsen, O. W., Kristiansen, O. P., Fenger, M., Madsbad, S., Sajadieh, A., & Haugaard, S. B. (2019). Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. *Atherosclerosis*, 288, 60–66. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2019.07.007>

Aryan, L., Younessi, D., Zargari, M., Banerjee, S., Agopian, J., Rahman, S., Borna, R., Ruffenach, G., Umar, S., & Eghbali, M. (2020). The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4314. <https://doi.org/10.3390/IJMS21124314>

Basatemur, G. L., Jørgensen, H. F., Clarke, M. C. H., Bennett, M. R., & Mallat, Z. (2019). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nature Reviews. Cardiology*, 16(12), 727–744. <https://doi.org/10.1038/S41569-019-0227-9>

Bays, H., Pi-Sunyer, X., Hemmingsson, J. U., Claudius, B., Jensen, C. B., & Van Gaal, L. (2017). Liraglutide 3.0 mg for weight management: weight-loss dependent and independent effects. *Current Medical Research and Opinion*, 33(2), 225–229. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1251892>

Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., De Ferranti, S. D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jim'nez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C. T., ... Muntner, P. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135(10), e146–e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>

Berberich, A. J., & Hegele, R. A. (2021). Lipid effects of glucagon-like peptide 1 receptor analogs. *Current Opinion in Lipidology*, 32(3), 191–199. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000750>

Bisgaard, L. S., Bosteen, M. H., Fink, L. N., Sørensen, C. M., Rosendahl, A., Mogensen, C. K., Rasmussen, S. E., Rolin, B., Nielsen, L. B., & Pedersen, T. X. (2016). Liraglutide reduces both atherosclerosis and kidney inflammation in moderately uremic LDLr-/- Mice. *PLoS ONE*, 11(12), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168396>

Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Al-Rawas, A. M., Al-Maqbali, M., Al-Saleh, M., Enriquez, M. B., Al-Siyabi, S., Al-Hashmi, K., Al-Lawati, I., Bulthuis, M. L. C., Mulder, D. J., Gordijn, S. J., van Goor, H., & Saleh, J. (2020). Systemic Oxidative Stress Is Increased in Postmenopausal Women and Independently Associates with Homocysteine Levels. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol. 21, Page 314, 21(1), 314. <https://doi.org/10.3390/IJMS21010314>

Blüher, M. (2021). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(3), 135–149. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>

Brea D, Roquer J, Serena J, Segura T, Castillo J (2012). Oxidative stress markers are associated to vascular recurrence in non-cardioembolic stroke patients non-treated with statins. *BMC Neurol*, 12:65.

Bu, T., Sun, Z., Pan, Y., Deng, X., & Yuan, G. (2024). Glucagon-Like Peptide-1: New Regulator in Lipid Metabolism. *Diabetes & Metabolism Journal*, 48(3), 354–372. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2023.0277>

- Cagnina, A., Chabot, O., Davin, L., Lempereur, M., Maréchal, P., Oury, C., & Lancellotti, P. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340(2), 302–309. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/DB06-1491>
- Campbell, J. E., & Drucker, D. J. (2013). Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabolism*, 17(6), 819–837. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>
- Campello, R. S., Fátima, L. A., Barreto-Andrade, J. N., Lucas, T. F., Mori, R. C., Porto, C. S., & Machado, U. F. (2017). Estradiol-induced regulation of GLUT4 in 3T3-L1 cells: involvement of ESR1 and AKT activation. *Journal of Molecular Endocrinology*, 59(3), 257–268. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0041>
- Cavalieri, E. L., & Rogan, E. G. (2016). Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. *Clinical and Translational Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/S40169-016-0088-3>
- Chang, W., Zhu, F., Zheng, H., Zhou, Z., Miao, P., Zhao, L., & Mao, Z. (2019). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide prevents ox-LDL-induced adhesion of monocytes to human endothelial cells: An implication in the treatment of atherosclerosis. *Molecular Immunology*, 116, 73–79. <https://doi.org/10.1016/J.MOLIMM.2019.09.021>
- Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Abdull Razis, A. F., Modu, B., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2023). Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1158198. <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2023.1158198>
- Colafella, K. M. M., & Denton, K. M. (2018). Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nature Reviews. Nephrology*, 14(3), 185–201. <https://doi.org/10.1038/NRNEPH.2017.189>
- Costa-Beber, L. C., Goettems-Fiorin, P. B., dos Santos, J. B., Friske, P. T., Frizzo, M. N., Heck, T. G., Hirsch, G. E., & Ludwig, M. S. (2021). Ovariectomy enhances female rats' susceptibility to metabolic, oxidative, and heat shock response effects induced by a high-fat diet and fine particulate matter. *Experimental Gerontology*, 145, 111215. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2020.111215>
- Creutzfeldt, W., & Nauck, M. (1992). Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes / Metabolism Reviews*, 8(2), 149–177. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610080206>
- Cushman, M., Legault, C., Barrett-Connor, E., Stefanick, M. L., Kessler, C., Judd, H. L., Sakkinen, P. A., & Tracy, R. P. (1999). Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin

Interventions (PEPI) Study. *Circulation*, 100(7), 717–722.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.7.717>

Daleprane, J. B., da Silva Freitas, V., Pacheco, A., Rudnicki, M., Faine, L. A., Dörr, F. A., Ikegaki, M., Salazar, L. A., Ong, T. P., & Abdalla, D. S. P. (2012). Anti-atherogenic and anti-angiogenic activities of polyphenols from propolis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(6), 557–566.
<https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2011.02.012>

Daugherty, A., & Rateri, D. L. (2005). Development of experimental designs for atherosclerosis studies in mice. *Methods (San Diego, Calif.)*, 36(2), 129–138.
<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2004.11.008>

Davis, S. R., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M., Mishra, G. D., Pal, L., Rees, M., Santoro, N., & Simoncini, T. (2015). Menopause. *Nature Reviews Disease Primers* 2015 1:1, 1(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.4>

De Paoli, M., Zakharia, A., & Werstuck, G. H. (2021). The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *The American Journal of Pathology*, 191(9), 1490–1498. <https://doi.org/10.1016/J.AJP.2021.05.011>

Dejgaard, T. F., Schmidt, S., Frandsen, C. S., Vistisen, D., Madsbad, S., Andersen, H. U., & Nørgaard, K. (2020). Liraglutide reduces hyperglycaemia and body weight in overweight, dysregulated insulin-pump-treated patients with type 1 diabetes: The Lira Pump trial—a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(4), 492–500. <https://doi.org/10.1111/DOM.13911>

Dhanasekara, C. S., Zhang, J., Nie, S., Li, G., Fan, Z., & Wang, S. (2021). Nanoparticles target intimal macrophages in atherosclerotic lesions. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 32, 102346.
<https://doi.org/10.1016/J.NANO.2020.102346>

Drucker D. J. (2016) The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*, 24(1):15-30. doi:10.1016/j.cmet.2016.06.009

Drucker, D. J. (2021). Mechanisms of Action and Therapeutic Application of GLP-1 Agonists. *Cell Metabolism*, 34(5), 763–779.

Dworatzek, E., & Mahmoodzadeh, S. (2017). Targeted basic research to highlight the role of estrogen and estrogen receptors in the cardiovascular system. *Pharmacological Research*, 119, 27–35.
<https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2017.01.019>

Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. (1993) Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol*, 38(1):159-166. doi:10.1677/joe.0.1380159

Emini Veseli, B., Perrotta, P., De Meyer, G. R. A., Roth, L., Van der Donckt, C., Martinet, W., & De Meyer, G. R. Y. (2017). Animal models of atherosclerosis.

European Journal of Pharmacology, 816, 3–13.
<https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2017.05.010>

Engelbrechtsen, L., Lundgren, J., Wewer Albrechtsen, N. J., Mahendran, Y., Iepsen, E. W., Finocchietto, P., Jonsson, A. E., Madsbad, S., Holst, J. J., Vestergaard, H., Hansen, T., & Torekov, S. S. (2017). Treatment with liraglutide may improve markers of CVD reflected by reduced levels of apoB. *Obesity Science & Practice*, 3(4), 425–433. <https://doi.org/10.1002/OSP4.133>

Feingold, K. R. (2022). Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 51(3), 437–458.

Flecknell, P. (2015). Laboratory Animal Anaesthesia: Fourth Edition. In *Laboratory Animal Anaesthesia: Fourth Edition*. Elsevier Inc.
<http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780128000366/laboratory-animal-anaesthesia>

Forst T, De Block C, Del Prato S, et al. The role of incretin receptor agonists in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(10):4178-4196.
 doi:10.1111/dom.15796

Fountain, J. H., Kaur, J., & Lappin, S. L. (2023). Physiology, Renin Angiotensin System. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>

Fuster, J. J., Castillo, A. I., Zaragoza, C., Ibáñez, B., & Andrés, V. (2012). Animal models of atherosclerosis. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 105, 1–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394596-9.00001-9>

Gregorio, K. C. R., Laurindo, C. P., & Machado, U. F. (2021). Estrogen and Glycemic Homeostasis: The Fundamental Role of Nuclear Estrogen Receptors ESR1/ESR2 in Glucose Transporter GLUT4 Regulation. *Cells* 2021, Vol. 10, Page 99, 10(1), 99. <https://doi.org/10.3390/CELLS10010099>

Grodstein, F., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., Manson, J. E., Joffe, M., Rosner, B., Fuchs, C., Hankinson, S. E., Hunter, D. J., Hennekens, C. H., & Speizer, F. E. (1997). Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *New England Journal of Medicine*, 336(25), 1769–1776.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199706193362501>

Gruber, C. J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., & Huber, J. C. (2002). Production and actions of estrogens. *The New England Journal of Medicine*, 346(5), 340–352. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA000471>

Gul, U., Aung, T., Martin, M., Farrukh, D. N., Shah, P. C., Lovely, Z. S., León, E. M., Alansaari, M., Maini, S., Fariduddin, M. M., Ullah, A., & Nazir, Z. (2024). A Comprehensive Review of the Role of GLP-1 Agonists in Weight Management and Their Effect on Metabolic Parameters Such as Blood Glucose, Cholesterol, and Blood Pressure. *Cureus*, 16(12), e76519. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.76519>

Hajar, R. (2016). Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views : The Official Journal of the Gulf Heart Association*, 17(2), 78.
<https://doi.org/10.4103/1995-705X.185130>

Han, F., Hou, N., Liu, Y., Huang, N., Pan, R., Zhang, X., Mao, E., & Sun, X. (2019). Liraglutide improves vascular dysfunction by regulating a cAMP-independent PKA-AMPK pathway in perivascular adipose tissue in obese mice. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 120, 109537.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109537>

Han, H., Yi, B., Zhong, R., Wang, M., Zhang, S., Ma, J., Yin, Y., Yin, J., Chen, L., & Zhang, H. (2021). From gut microbiota to host appetite: gut microbiota-derived metabolites as key regulators. *Microbiome*, 9(1), 162.
<https://doi.org/10.1186/S40168-021-01093-Y>

Handgraaf, S., & Philippe, J. (2019). The Role of Sexual Hormones on the Enteroinular Axis. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1152–1162.
<https://doi.org/10.1210/ER.2019-00004>

Hays, K. E., Pfaffinger, J. M., & Ryznar, R. (2024). The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease. *Gut Microbes*, 16(1), 2393270. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2393270>

Helmstädter, J., Keppeler, K., Austermann, A., Weirather, J., Peters, L., Kämmerer, I., ... & Bauersachs, J. (2020). Endothelial GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Mediates Cardiovascular Protection by Reducing Vascular Inflammation and Oxidative Stress Independent of Blood Glucose Levels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(6), 1454-1464.

Hermansen, K., Bækdal, T. A., Düring, M., Pietraszek, A., Mortensen, L. S., Jørgensen, H., & Flint, A. (2013). Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(11), 1040–1048. <https://doi.org/10.1111/DOM.12133>

Hoang, V., Bi, J., Mohankumar, S. M., & Vyas, A. K. (2015a). Liraglutide improves hypertension and metabolic perturbation in a rat model of polycystic ovarian syndrome. *PLoS ONE*, 10(5), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126119>

Holst, J. J., & Rosenkilde, M. M. (2020). GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), e2710–e2716.
<https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA327>

Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177–185. <https://doi.org/10.1038/NATURE21363>

Hseu, Y., Kumar, K. J. S., Chen, C., Cho, H., Lin, S., Shen, P., Lin, C., Lu, F., & Yang, H. (2014). Humic acid in drinking well water induces inflammation through reactive oxygen species generation and activation of nuclear factor- κ B / activator

protein-1 signaling pathways : A possible role in atherosclerosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 274(2), 249–262. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.11.002>

Iorga, A., Cunningham, C. M., Moazeni, S., Ruffenach, G., Umar, S., & Eghbali, M. (2017). The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of sex differences*, 8(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0152-8>

Jaacks, L. M., Vandevijvere, S., Pan, A., McGowan, C. J., Wallace, C., Imamura, F., Mozaffarian, D., Swinburn, B., & Ezzati, M. (2019). The obesity transition: stages of the global epidemic. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(3), 231–240. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30026-9)

Jacobsen, L. V., Flint, A., Olsen, A. K., & Ingwersen, S. H. (2016). Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(6), 657–672. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0343-6>

Jojima, T., Uchida, K., Akimoto, K., Tomotsune, T., Yanagi, K., Iijima, T., Suzuki, K., Kasai, K., & Aso, Y. (2017). Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by enhancing AMP-activated protein kinase and cell cycle regulation, and delays atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*, 261, 44–51. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2017.04.001>

Jomova, K., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2024). Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of Toxicology* 2024 98:5, 98(5), 1323–1367. <https://doi.org/10.1007/S00204-024-03696-4>

Kalra, S., Das, A. K., Sahay, R. K., Baruah, M. P., Tiwaskar, M., Das, S., Chatterjee, S., Saboo, B., Bantwal, G., Bhattacharya, S., Priya, G., Chawla, M., Brar, K., Raza, S. A., Aamir, A. H., Shrestha, D., Somasundaram, N., Katulanda, P., Afsana, F., ... Sumanatilleke, M. (2019). Consensus Recommendations on GLP-1 RA Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: South Asian Task Force. *Diabetes Therapy*, 10(5), 1645–1717. <https://doi.org/10.1007/S13300-019-0669-4/FIGURES/6>

Kivimäki, M., Kuosma, E., Ferrie, J. E., Luukkonen, R., Nyberg, S. T., Alfredsson, L., Batty, G. D., Brunner, E. J., Fransson, E., Goldberg, M., Knutsson, A., Koskenvuo, M., Nordin, M., Oksanen, T., Pentti, J., Rugulies, R., Shipley, M. J., Singh-Manoux, A., Steptoe, A., ... Jokela, M. (2017). Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *The Lancet Public Health*, 2(6), e277–e285. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30074-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30074-9)

Kodogo, V., Azibani, F., & Sliwa, K. (2019). Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review. *Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society*, 108(8), 831–846. <https://doi.org/10.1007/S00392-019-01441-X>

Knudsen, L. B. (2010). Liraglutide: The therapeutic promise from animal models. *International Journal of Clinical Practice*, 64(SUPPL. 167), 4–11. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02499.x>

Kronzon, I., & Tunick, P. A. (2006). Aortic Atherosclerotic Disease and Stroke. *Circulation*, 114(1), 63–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593418>

Kyriakos, G., Quiles-Sanchez, L. V., Garmpi, A., Farmaki, P., Kyre, K., Gkogkos, S., Savvanis, S., & Memi, E. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes of Incretin-based Therapies: A Review of Recent Clinical Trials. *Current Cardiology Reviews*, 16(4), 253–257. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666190603111056>

Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C., Bélanger, A., Simard, J., Lin, S. X., & Pelletier, G. (2003). Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocrine reviews*, 24(2), 152–182. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0031>

Lamas, A. Z., Caliman, I. F., Dalpiaz, P. L., de Melo, A. F., Jr, Abreu, G. R., Lemos, E. M., Gouvea, S. A., & Bissoli, N. S. (2015). Comparative effects of estrogen, raloxifene and tamoxifen on endothelial dysfunction, inflammatory markers and oxidative stress in ovariectomized rats. *Life sciences*, 124, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.01.004>

Lewis, B. (1973). Classification of lipoproteins and lipoprotein disorders. *Journal of Clinical Pathology*, S1-5, 26–31. <https://doi.org/10.1136/jcp.s1-5.1.26>

Libby, P. (2013). Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine*, 368(21), 2004–2013. https://doi.org/10.1056/NEJMRA1216063/SUPPL_FILE/NEJMRA1216063_DISCLOSURES.PDF

Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 5:1, 5(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>

Lobo, R. A. (2017). Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(4), 220–231. <https://doi.org/10.1038/NREND0.2016.164>

Lu, C., Xie, T., Guo, X., Wu, D., Li, S., Li, X., Lu, Y., & Wang, X. (2019). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 mitigates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages. *International Immunopharmacology*, 77, 105969. <https://doi.org/10.1016/J..2019.105969>

Lu, Y., Cui, X., Zhang, L., Wang, X., Xu, Y., Qin, Z., Liu, G., Wang, Q., Tian, K., Lim, K. S., Charles, C. J., Zhang, J., & Tang, J. (2022). The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. *Aging and Disease*, 13(2), 491–520. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0929>

Lv, Y., Zhang, S., Weng, X., Huang, J., Zhao, H., Dai, X., Bai, X., Bao, X., Zhao, C., Zeng, M., Bai, Y., Hu, S., Li, J., Jia, H., & Yu, B. (2023). Estrogen deficiency accelerates postmenopausal atherosclerosis by inducing endothelial cell ferroptosis

through inhibiting NRF2/GPX4 pathway. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 37(6).
<https://doi.org/10.1096/FJ.202300083R>

Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2020 Apr 24;126(9):1297-1319. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324497; PMCID: PMC7185045

Marchio, P., Guerra-Ojeda, S., Vila, J. M., Aldasoro, M., Victor, V. M., & Mauricio, M. D. (2019). Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019(Ldl), 1–32.
<https://doi.org/10.1155/2019/8563845>

Marcondes, F. K., Bianchi, F. J., & Tanno, A. P. (2002). Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Brazilian journal of biology = Revista brasleira de biologia*, 62(4A), 609–614. <https://doi.org/10.1590/s1519-69842002000400008>

Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., LEADER Steering Committee, & LEADER Trial Investigators (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(4), 311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>

Marso, S. P., Baeres, F. M. M., Bain, S. C., Goldman, B., Husain, M., Nauck, M. A., Poulter, N. R., Pratley, R. E., Thomsen, A. B., & Buse, J. B. (2020). Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes With or Without Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(10), 1128–1141.
<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2019.12.063>

Martinez, K. B., Leone, V., & Chang, E. B. (2017). Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes*, 8(2), 130–142.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1270811>

Meier, J. J., Gallwitz, B., & Nauck, M. A. (2003). Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide: Potential applications in type 2 diabetes mellitus. *BioDrugs*, 17(2), 93–102. <https://doi.org/10.2165/00063030-200317020-00002>

Mendelsohn, M. E., & Karas, R. H. (2005). Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5728), 1583–1587. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1112062>

Miller, W. L., & Auchus, R. J. (2010). The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocrine Reviews*, 32(1), 81. <https://doi.org/10.1210/ER.2010-0013>

Model, J. F. A., Normann, R. S., Vogt, É. L., Dentz, M. Von, de Amaral, M., Xu, R., Bachvaroff, T., Spritzer, P. M., Chung, J. S., & Vinagre, A. S. (2024). Interactions between glucagon like peptide 1 (GLP-1) and estrogens regulates lipid metabolism.

Biochemical Pharmacology, 230, 116623.
<https://doi.org/10.1016/J.BCP.2024.116623>

Montecucco, F., Pende, A., & Mach, F. (2009). The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators of inflammation*, 2009, 752406.
<https://doi.org/10.1155/2009/752406>

Moraes, F. de S. A., Dubois Filho, D. G., Caliari, Á. I., Brasil, G. A., do Nascimento, A. M., Kalil, I. C., Scherer, R., Endringer, D. C., Lenz, D., de Lima, E. M., & de Andrade, T. U. (2020). Chronic treatment with cinnamaldehyde prevents spontaneous atherosclerotic plaque development in ovariectomized LDLr^{-/-} female mice. *PharmaNutrition*, 13, 100205. <https://doi.org/10.1016/J.PHANU.2020.100205>

Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., ... Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2019.09.010>

Nadal, A., Rovira, J. M., Laribi, O., Leon-Quinto, T., Andreu, E., Ripoll, C., & Soria, B. (1998). Rapid insulintropic effect of 17beta-estradiol via a plasma membrane receptor. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 12(13), 1341–1348.
<https://doi.org/10.1096/FASEBJ.12.13.1341>

Nadkarni, P., Chepurny, O. G., & Holz, G. G. (2014). Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Progress in molecular biology and translational science*, 121, 23–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800101-1.00002-8>

Nair, A. R., Pillai, A. J., & Nair, N. (2021). Cardiovascular Changes in Menopause. *Current cardiology reviews*, 17(4), e230421187681.
<https://doi.org/10.2174/1573403X16666201106141811>

Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2018). Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(September 2017), 5–21.
<https://doi.org/10.1111/dom.13129>

Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2021). Incretin-based therapies: advancing diabetes treatment through GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(12), 891–906.

Nevola, R., Epifani, R., Imbriani, S., Tortorella, G., Aprea, C., Galiero, R., Rinaldi, L., Marfella, R., & Sasso, F. C. (2023). GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1703. <https://doi.org/10.3390/IJMS24021703>

Newson, L. (2018). Menopause and cardiovascular disease. *Post Reproductive Health*, 24(1), 44–49. <https://doi.org/10.1177/2053369117749675>

Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12933-018-0762-4>

Owsiany, K. M., Deaton, R. A., Soohoo, K. G., Tram Nguyen, A., & Owens, G. K. (2022). Dichotomous Roles of Smooth Muscle Cell-Derived MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) in Development of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 42(8), 942–956. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.317882/SUPPL_FILE/ATVB_ATVB-2022-317882D_SUPP2.PDF

Pardhe, B. D., Ghimire, S., Shakya, J., Pathak, S., Shakya, S., Bhetwal, A., Khanal, P. R., & Parajuli, N. P. (2017). Elevated Cardiovascular Risks among Postmenopausal Women: A Community Based Case Control Study from Nepal. *Biochemistry Research International*, 2017(1), 3824903. <https://doi.org/10.1155/2017/3824903>

Parto, P., & Lavie, C. J. (2017). Obesity and Cardiovascular Diseases. *Current Problems in Cardiology*, 42(11), 376–394. <https://doi.org/10.1016/J.CPCARDIOL.2017.04.004>

Plum, A., Jensen, L. B., & Kristensen, J. B. (2013). In vitro protein binding of liraglutide in human plasma determined by reiterated stepwise equilibrium dialysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(8), 2882–2888. <https://doi.org/10.1002/JPS.23648>

Popoviciu M-S, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(13):10449. <https://doi.org/10.3390/ijms241310449>

Poznyak, A. V., Bharadwaj, D., Prasad, G., Grechko, A. V., Sazonova, M. A., & Orekhov, A. N. (2021). Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13). <https://doi.org/10.3390/IJMS22136702>

Pulipati, V. P., Ravi, V., & Pulipati, P. (2020). Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(18), 1922–1930. <https://doi.org/10.1177/2047487320903638>

Pyke, C., Heller, R. S., Kirk, R. K., Ørskov, C., Reedtz-Runge, S., Kaastrup, P., Hvelplund, A., Bardram, L., Calatayud, D., & Knudsen, L. B. (2014). GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: Novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*, 155(4), 1280–1290. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1934>

Qiao, H., Ren, H., Du, H., Zhang, M., Xiong, X., & Lv, R. (2018). Liraglutide repairs the infarcted heart: The role of the SIRT1/Parkin/mitophagy pathway. *Molecular Medicine Reports*, 17(3), 3722–3734. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8371>

Rabi, D. M., Khan, N., Vallee, M., Hladunewich, M. A., Tobe, S. W., & Pilote, L. (2008). Reporting on sex-based analysis in clinical trials of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker efficacy. *The Canadian Journal of Cardiology*, 24(6), 491–496. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(08\)70624-X](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(08)70624-X)

Rakipovski, G., Rolin, B., Nohr, J., Klewe, I., Frederiksen, K. S., Augustin, R., Hecksher-Sorensen, J., Ingvorsen, C., Poley-Wolf, J., & Knudsen, L. B. (2018). The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE. *JACC: Basic to Translational Science*, 3(6). <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.09.004>

Rashid, K., Sinha, K., & Sil, P. C. (2013). An update on oxidative stress-mediated organ pathophysiology. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 584–600. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2013.09.02>

Raun, K., Von Voss, P., Gotfredsen, C. F., Golozoubova, V., Rolin, B., & Knudsen, L. B. (2007). Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog, reduces body weight and food intake in obese candy-fed rats, whereas a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, vildagliptin, does not. *Diabetes*, 56(1), 8–15. <https://doi.org/10.2337/db06-0565>

Reis, R. de N. R., Veiga, I. G. da, Costa, N. N., Aragão, P. H. L., & Hanna, L. M. O. (2024). Fatores de risco relacionados a reposição hormonal em mulheres: uma revisão sistemática de literatura. *REVISTA DELOS*, 17(61), e2595–e2595. <https://doi.org/10.55905/RDELOSV17.N61-055>

Ribon-Demars, A., Pialoux, V., Boreau, A., Marcouiller, F., Larivière, R., Bairam, A., & Joseph, V. (2019). Protective roles of estradiol against vascular oxidative stress in ovariectomized female rats exposed to normoxia or intermittent hypoxia. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 225(2). <https://doi.org/10.1111/APHA.13159>

Rivera, F. B., Chin, M. N. C., Pine, P. L. S., Ruyeras, M. M. J., Galang, D. J. C., Gandionco, K. M., Morales, B. L. F. D., Climaco, Z. M. V., Bantayan, N. R. B., Magalong, J. V., Mangubat, G. F., & Ong, K. (2025). Glucagon-like peptide 1 receptor agonists modestly reduced low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol levels independent of weight reduction: a meta-analysis and meta-regression of placebo controlled randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*, 41(1). <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2442027>

Rosano, G. M., Vitale, C., Marazzi, G., & Volterrani, M. (2007). Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric*, 10 Suppl 1(1), 19–24. <https://doi.org/10.1080/13697130601114917>

Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 156(1–2), 20–44. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.12.012>

Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A.,

Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J. R., Catapano, A. L., Chugh, S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.11.010>

Rosa Pérez, A., Knauf, C., Morrison, D., Sprenger, N., Luiz Frozza, R., Silva, Y. P., & Bernardi, A. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2020.00025>

Rossetti, C. L., Andrade, I. S., Fonte Boa, L. F., Neves, M. B., Fassarella, L. B., Bertasso, I. M., Souza, M. das G. C. de, Bouskela, E., Lisboa, P. C., Takyia, C. M., Trevenzoli, I. H., Fortunato, R. S., & Carvalho, D. P. de. (2024). Liraglutide prevents body and fat mass gain in ovariectomized Wistar rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 594. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2024.112374>

Ryczkowska, K., Adach, W., Janikowski, K., Banach, M., & Bielecka-Dabrowa, A. (2023). Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Archives of Medical Science*, 19(2), 458–466. <https://doi.org/10.5114/AOMS/157308>

Sakakura, K., Nakano, M., Otsuka, F., Ladich, E., Kolodgie, F. D., & Virmani, R. (2013). Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart, Lung & Circulation*, 22(6), 399–411. <https://doi.org/10.1016/J.HLC.2013.03.001>
Santen, R. J., Yue, W., & Wang, J. P. (2015). Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*, 99(Pt A), 61–66. <https://doi.org/10.1016/J.STEROIDS.2014.08.003>

Sato, Y., Kawakami, R., Sakamoto, A., Cornelissen, A., Mori, M., Kawai, K., Ghosh, S., Romero, M. E., Kolodgie, F. D., Finn, A. V., & Virmani, R. (2022). Sex Differences in Coronary Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(1), 23–32. <https://doi.org/10.1007/S11883-022-00980-5>

Santos, S. H., Andrade, J. M., Fernandes, L. R., Sinisterra, R. D., Sousa, F. B., Feltenberger, J. D., Alvarez-Leite, J. I., & Santos, R. A. (2013). Oral Angiotensin-(1-7) prevented obesity and hepatic inflammation by inhibition of resistin/TLR4/MAPK/NF-κB in rats fed with high-fat diet. *Peptides*, 46, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.05.010>

Santoyo-Suarez, M. G., Mares-Montemayor, J. D., Padilla-Rivas, G. R., Delgado-Gallegos, J. L., Quiroz-Reyes, A. G., Roacho-Perez, J. A., Benitez-Chao, D. F., Garza-Ocañas, L., Arevalo-Martinez, G., Garza-Treviño, E. N., & Islas, J. F. (2023). The Involvement of Krüppel-like Factors in Cardiovascular Diseases. *Life*, 13(2), 420. <https://doi.org/10.3390/LIFE13020420>

Senoner, T., & Dichtl, W. (2019). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients* 2019, Vol. 11, Page 2090, 11(9), 2090. <https://doi.org/10.3390/NU11092090>

- Sharma, D., Verma, S., Vaidya, S., Kalia, K., & Tiwari, V. (2018). Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 108(April), 952–962. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.088>
- Sheth, S., Patel, A., Foreman, M., Mumtaz, M., Reddy, A., Sharaf, R., Sheth, S., Lucke-Wold, B., & Albericio, F. (2023). The protective role of GLP-1 in neuro-ophthalmology. *Open Exploration* 2019 1:4, 1(4), 221–238. <https://doi.org/10.37349/EDS.2023.00015>
- Shook, L. L. (2011). An Update on Hormone Replacement Therapy: Health and Medicine for Women: A Multidisciplinary, Evidence-Based Review of Mid-Life Health Concerns. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(1), 39. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3064244/>
- Sousa, G. J., Oliveira, P. W. C., Nogueira, B. V., Melo, A. F., Junior, Faria, T. O., Meira, E. F., Mill, J. G., Bissoli, N. S., & Baldo, M. P. (2017). Fructose intake exacerbates the contractile response elicited by norepinephrine in mesenteric vascular bed of rats via increased endothelial prostanoids. *The Journal of nutritional biochemistry*, 48, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.06.00>
- Stevenson, J. C., Crook, D., & Godsland, I. F. (1993). Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis*, 98(1), 83–90. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(93\)90225-J](https://doi.org/10.1016/0021-9150(93)90225-J)
- Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84(4):1381-1478. doi:10.1152/physrev.00047.2003
- Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.*2007, 49, 2379
- Sun, L., Wang, C., Dai, Y., Chu, Y., Han, J., Zhou, J., Cai, X., Huang, W., & Qian, H. (2015). Coumaglutide, a novel long-acting GLP-1 analog, inhibits β -cell apoptosis in vitro and invokes sustained glycemic control in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 767, 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.10.028>
- Taskinen, M. R., Björnson, E., Matikainen, N., Söderlund, S., Pietiläinen, K. H., Ainola, M., Hakkarainen, A., Lundbom, N., Fuchs, J., Thorsell, A., Andersson, L., Adiels, M., Packard, C. J., & Borén, J. (2021). Effects of liraglutide on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 23(5), 1191–1201. <https://doi.org/10.1111/DOM.14328>
- Teo, K. K., & Rafiq, T. (2021). Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology*, 37(5), 733–743. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.009>
- Thaung Zaw, J. J., Howe, P. R. C., & Wong, R. H. X. (2018). Postmenopausal health interventions: Time to move on from the Women's Health Initiative? *Ageing Research Reviews*, 48, 79–86. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2018.10.005>
- The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy
- Trajkovska, K. T., & Topuzovska, S. (2017). High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatolian*

Journal of Cardiology, 18(2), 149.
<https://doi.org/10.14744/ANATOLJCARDIOL.2017.7608>

Tramunt, B., Smati, S., Grandgeorge, N., Lenfant, F., Arnal, J. F., Montagner, A., & Gourdy, P. (2020). Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*, 63(3), 453–461. <https://doi.org/10.1007/S00125-019-05040-3>

Ussher, J. R., & Drucker, D. J. (2012). Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocrine Reviews*, 33(2), 187–215. <https://doi.org/10.1210/ER.2011-1052>
 Vaart, J. I. van der, Eenige, R. van, Rensen, P. C. N., & Kooijman, S. (2024). Atherosclerosis: an overview of mouse models and a detailed methodology to quantify lesions in the aortic root. *Vascular Biology*, 6(1). <https://doi.org/10.1530/VB-23-0017>

Ventura-Clapier, R., Piquereau, J., Veksler, V., & Garnier, A. (2019). Estrogens, Estrogen Receptors Effects on Cardiac and Skeletal Muscle Mitochondria. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 459867. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00557/BIBTEX>

Villalba, A., Rodriguez-Fernandez, S., Perna-Barrull, D., Ampudia, R. M., Gomez-Muñoz, L., Pujol-Autonell, I., Aguilera, E., Coma, M., Cano-Sarabia, M., Vázquez, F., Verdaguer, J., & Vives-Pi, M. (2020). Repurposed Analog of GLP-1 Ameliorates Hyperglycemia in Type 1 Diabetic Mice Through Pancreatic Cell Reprogramming. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 258.
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2020.00258/FULL>

Vinciguerra F, Di Stefano C, Baratta R, et al. Efficacy of High-dose Liraglutide 3.0 mg in Patients with Poor Response to Bariatric Surgery: Real-world Experience and Updated Meta-analysis. *Obes Surg*. 2024;34(2):303-309. doi:10.1007/s11695-023-07053-9

Wang, B., Zhong, J., & Lin, H. (2022). GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes: Emerging evidence and clinical implications. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 80(3), 291–303.

Wei, Y., & Mojsov, S. (1995). Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Letters*, 358(3), 219–224.
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)01430-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)01430-9)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (2021). Noncommunicable Diseases. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>>.

Wu, M. Y., Li, C. J., Hou, M. F., & Chu, P. Y. (2017). New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2017, Vol. 18, Page 2034, 18(10), 2034.
<https://doi.org/10.3390/IJMS18102034>

Wu, Y. R., Shi, X. Y., Ma, C. Y., Zhang, Y., Xu, R. X., & Li, J. J. (2019). Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 146. <https://doi.org/10.1186/S12933-019-0954-6>

Xia, W., Yu, H., Lei, X., & Wen, P. (2024). Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine*, 103(11), e37432. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037432>

Xie, F., Li, X., Xu, Y., Cheng, D., Xia, X., Lv, X., Yuan, G., & Peng, C. (2022). Estrogen Mediates an Atherosclerotic-Protective Action via Estrogen Receptor Alpha/SREBP-1 Signaling. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 895916. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.895916/FULL>

Yanay, O., Bailey, A. L., Kernan, K., Zimmerman, J. J., & Osborne, W. R. (2015). Effects of exendin-4, a glucagon like peptide-1 receptor agonist, on neutrophil count and inflammatory cytokines in a rat model of endotoxemia. *Journal of Inflammation Research*, 8, 129–135. https://doi.org/10.2147/JIR.S84993/ASSET/71DE9C39-2A6D-403D-AE64-51CDBA18D0F5/ASSETS/IMAGES/DJIR_A_84993_F0002_C.JPG

Yang, Q., Wang, C., Jin, Y., Ma, X., Xie, T., Wang, J., Liu, K., & Sun, H. (2019). Disocin prevents postmenopausal atherosclerosis in ovariectomized LDLR^{-/-} mice through a PGC-1 α /ER α pathway leading to promotion of autophagy and inhibition of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Pharmacological Research*, 148, 104414. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2019.104414>

Yang, X. P., & Reckelhoff, J. F. (2011). Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 20(2), 133–138. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283431921>

Zeng, Y., Wu, Y., Zhang, Q., & Xiao, X. (2023). Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. *MBio*, 15(1), e02032-23. <https://doi.org/10.1128/MBIO.02032-23>

Zhao, L., Li, W., Zhang, P., Wang, D., Yang, L., & Yuan, G. (2024). Liraglutide induced browning of visceral white adipose through regulation of miRNAs in high-fat-diet-induced obese mice. *Endocrine*, 85(1), 222–232. <https://doi.org/10.1007/S12020-024-03734-2>

Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H., & Lian, F. (2023). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1149239. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1149239>

Zheng, C., Zhou, M., Sun, J., Xiong, H., Peng, P., Gu, Z., & Deng, Y. (2019). The protective effects of liraglutide on AD-like neurodegeneration induced by oxidative stress in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Chemico-Biological Interactions*, 310. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2019.06.001>

Zheng, Z., Zong, Y., Ma, Y., Tian, Y., Pang, Y., Zhang, C., & Gao, J. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024 9:1, 9(1), 1–29. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>

Zhu, J., Zhou, Y., Jin, B., & Shu, J. (2023). Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 14, 20420188231199360. <https://doi.org/10.1177/20420188231199359>

Zhu, W., Everson, W. V., & Smart, E. J. (2004). Estrogen in cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology*, 15(5), 589–593. <https://doi.org/10.1097/00041433-200410000-00014>

8. APENDICE

JBRA Assisted Reproduction 2024;28(2):341-348
doi: 10.5935/1518-0557.20240013

Review

Probiotics supplementation in the treatment of male infertility: A Systematic Review

Lícia Cristina Silva de Lima Oliveira¹, Elton Carvalho Costa¹, Fernanda Domingues Gomes Martins¹, Alcenir Sales da Rocha¹, Girlandia Alexandre Brasil¹

¹Department of Pharmaceutical Sciences. University of Vila Velha – UVV. Vila Velha, Espírito Santo, Brazil

ABSTRACT

Infertility is a widespread global issue that affects approximately 15% of sexually active and active couples, which contributes to about 50% of cases. Currently, the condition remains prevalent and often inadequately treated. This systematic review aims to evaluate existing studies investigating the effects of probiotic supplementation in men. A comprehensive search was conducted across major databases, including PubMed, Cochrane, Science Direct, and Scielo, using relevant keywords such as 'probiotic' OR 'Lactobacillus' OR 'Bifidobacterium' AND 'Male infertility' OR 'male fertility' OR 'sperm quality' OR 'sperm motility' OR 'oligoasthenoteratozoospermia' and their Portuguese equivalents. Four randomized clinical studies met the inclusion criteria, focusing on men diagnosed with idiopathic male infertility (oligozoospermia, teratozoospermia, and asthenozoospermia). The findings revealed that probiotic administration exhibited promising antioxidant properties by combating reactive oxygen species (ROS), consequently protecting sperm DNA from damage that correlates with declining sperm quality. Significant improvements were observed across all sperm parameters, with notable enhancement in motility. Consequently, probiotic supplementation emerges as a potential therapeutic alternative for men diagnosed with idiopathic infertility, demonstrating positive effects on sperm quality.

Keywords: oligoasthenoteratozoospermia, DNA fragmentation, oxidative stress, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

INTRODUCTION

Infertility is defined as the inability of a couple to conceive spontaneously after one year of having sexual intercourse without using any contraceptive method. Corresponding to the period that most couples get pregnant spontaneously, this does not imply, however, that the investigation of infertility is postponed until the 12-month period has elapsed (Rowe et al., 1993).

This problem affects approximately 15% of sexually active couples and about 7% of men worldwide (Nieschlag et al., 2010). The causes of infertility are several, caused by problems in the female or male reproductive physiology. However, the male factor contributes in 50% of cases, standing out as the only cause in approximately 20 to 30% of cases (Agarwal et al., 2015).

In the male reproductive system, infertility is any dysfunction in the ejection and quality of semen, whether characterized by the absence, reduced quantity, or changes in sperm morphology or motility (Danis & Samplaski, 2019; Gatimel et al., 2017). According to Krzastek et al. (2020), approximately 44% of infertile men are diagnosed as idiopathic, i.e., they have no definite cause.

Moreover, Ray et al. (2017) point out that in the majority of male infertility cases, the abnormality is only observed after semen analysis. From sperm analysis and observation of spermatozoa, it is possible to determine whether there is a change in the number (oligozoospermia), motility (asthenozoospermia), or the presence of abnormal forms (teratozoospermia) of gametes. These abnormalities, usually present together, are called oligoasthenoteratozoospermia syndrome (OAT).

Currently, it is known that male infertility has a multifactorial origin and may result from factors such as the use of drugs and medication, endocrine and hormonal disorders, environmental pollutants, smoking, urogenital tract infections, alcohol abuse, smoking, exposure to chemical substances, among others (Brincat et al., 2015; Dissanayake et al., 2019; Mann et al., 2020). Despite the multifactorial feature in male infertility, significant evidence points to its strong correlation with seminal oxidative stress (Costa et al., 2023). Oxidative stress is a condition of seminal physiological imbalance due to an increase in reactive oxygen species (ROS) or a deficiency in total antioxidant capacity (TAC) (Pizzino et al., 2017).

Elevated levels of ROS can lead to a sequence of events that lead to cellular damage to sperm lipids, DNA, and proteins (Ayaz et al., 2018), which reduces its ability to move and fertilize. Studies show that infertile men may have elevated levels of ROS and less effective semen antioxidant capacity (Lewis et al., 1997; Subramanian et al., 2018).

Wang et al. (2022) point out that, despite efforts to identify the causes and develop new approaches to improve male fertility in recent decades, there are still few effective treatments to delay the decline of idiopathic male infertility. Thus, recent studies have evaluated different antioxidant supplementation strategies and their effects on ROS to improve male infertility (Bozhedomov et al., 2017; Kizilay & Altay, 2019; Kopets et al., 2020) and it has been shown that natural antioxidants or vitamin supplements, like vitamins C and E, glutathione, folate, zinc, selenium, carnitine, coenzyme Q10, lycopene, and N-acetyl cysteine, can neutralize free radicals thus improving semen parameters (Bui et al., 2018; Busetto et al., 2018; Gamidov et al., 2019).

However, other approaches that do not use antioxidants but can also promote antioxidant action have been gaining prominence. In this sense, the use of probiotics has grown, chiefly due to their antioxidant action and improvement in the seminal microbiota (Helli et al., 2022). Probiotics are defined as "live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host" (FAO/WHO, 2001). The most common strains belong to the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, which are lactic acid producers and are part of many industrial and artisanal fermentations of plants, meat, and dairy products (Bolívar-Jacobo et al., 2023; Damián et al., 2022).



PERFIL DA UTILIZAÇÃO DE DROGAS LÍCITAS E ILÍCITAS ENTRE UNIVERSITÁRIOS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19

Resumo: Em decorrência do isolamento social causado pelo COVID-19, universitários apresentaram mudanças no perfil de consumo de drogas lícitas, ilícitas e medicamentos sem receita médica. O consumo de álcool e maconha aumentou, enquanto ecstasy, metanfetamina e ritalina diminuiu. O estudo transversal utilizou um questionário adaptado do World Health Organization (WHO), aplicado de maneira eletrônica entre discentes de uma universidade particular do Espírito Santo, Brasil, objetivando entender as drogas consumidas, sua frequência, os motivos para consumo, e os dados sociodemográficos dos participantes. Dos 502 questionários, 475 foram analisados, onde 95,8% consumiram drogas lícitas, 57% drogas ilícitas e 32,6% medicamentos sem prescrição. Diversos foram os motivos apontados para tal uso. O abuso de drogas entre universitários não é um problema recente e a pandemia só evidenciou a questão. As instituições de ensino devem conhecer essa situação e exercer sua responsabilidade social em relação à prevenção ao uso. Descritores: Perfil de Consumo, Universitários, Drogas Lícitas, Drogas Ilícitas.

Profile of legal and illegal drug use among university students during the COVID-19 pandemic

Abstract: Due to social isolation caused by COVID-19, university students have shown changes in the profile of consumption of legal and illegal drugs, as well as over-the-counter medications. Alcohol and marijuana consumption increased, while ecstasy, methamphetamine, and Ritalin decreased. The cross-sectional study used a questionnaire adapted from the World Health Organization (WHO), electronically applied to students from a private university in Espírito Santo, Brazil, aiming to understand the drugs consumed, their frequency, reasons for consumption, and sociodemographic data of the participants. Of the 502 questionnaires, 475 were analyzed, with 95.8% consuming legal drugs, 57% illegal drugs, and 32.6% medications without a prescription. Several reasons were identified for such use. Drug abuse among university students is not a recent issue, and the pandemic has only highlighted the problem. Educational institutions should be aware of this situation and exercise their social responsibility in preventing drug use. Descriptors: Consumption Profile, University Students, Legal Drugs, Illegal Drugs.

Perfil del uso de drogas legales e ilícitas entre estudiantes universitarios durante la pandemia de COVID-19

Resumen: A raíz del aislamiento social causado por el COVID-19, los universitarios han mostrado cambios en el perfil de consumo de drogas legales, ilegales y medicamentos sin receta médica. El consumo de alcohol y marihuana aumentó, mientras que el éxtasis, la metanfetamina y la ritalina disminuyeron. El estudio transversal utilizó un cuestionario adaptado de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aplicado electrónicamente a estudiantes de una universidad privada en Espírito Santo, Brasil, con el objetivo de entender las drogas consumidas, su frecuencia, los motivos de consumo y los datos sociodemográficos de los participantes. De los 502 cuestionarios, se analizaron 475, donde el 95,8% consumió drogas legales, el 57% drogas ilegales y el 32,6% medicamentos sin prescripción. Se identificaron varios motivos para dicho consumo. El abuso de drogas entre los universitarios no es un problema reciente y la pandemia solo ha resaltado el problema. Las instituciones educativas deben ser conscientes de esta situación y ejercer su responsabilidad social en la prevención del consumo de drogas. Descriptores: Perfil de Consumo, Universitarios, Drogas Lícitas, Drogas Ilícitas.

Júlia Frare Hubner
Curso de Medicina, Universidade Vila Velha,
Vila Velha, Espírito Santo, Brasil.
E-mail: frarejulia@gmail.com

Sabrina Coutinho Vescovi
Curso de Medicina, Universidade Vila Velha,
Vila Velha, Espírito Santo, Brasil.
E-mail: sabrinavescovi@gmail.com

Larissa Rodrigues de Amorim
Programa de Pós-graduação em Assistência
Farmacêutica, Universidade Vila Velha, Vila
Velha, Espírito Santo, Brasil.
E-mail: larissarodrigues@gmail.com

Licia Cristina Silva de Lima Oliveira
Programa de Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Vila
Velha, Espírito Santo, Brasil.
E-mail: licia.csl@gmail.com

Simone Alves de Almeida Simões
Departamento de Enfermagem, Faculdade
Multivix Vila Velha, Espírito Santo, Brasil.
E-mail: simoalves@yahoo.com.br

Tadeu Uggere de Andrade
Programa de Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Vila
Velha, Espírito Santo, Brasil.
E-mail: tadeu.andrade@uvv.br

Girlandia Alexandre Brasil
Programa de Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Vila
Velha, Espírito Santo, Brasil.
E-mail: dragirlandia@gmail.com

Submissão: 22/04/2024

Aprovação: 15/07/2024

Publicação: 19/09/2024



Como citar este artigo:

Hubner JF, Vescovi SC, Amorim LR, Oliveira LCSL, Simões SAA, Andrade TU, Brasil GA. Perfil da utilização de drogas lícitas e ilícitas entre universitários durante a pandemia da COVID-19. São Paulo: Rev Recien. 2024; 14(42):455-464. DOI: <https://doi.org/10.24276/recien2024.14.42.455-464>



Doi.org/10.20396/sss.v22i00.8674002

O papel do assistente social na Farmácia de Dispensação do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

*The role of Social Worker in the Dispensing Pharmacy of the Specialized
Component of Pharmaceutical Assistance*

Danuza Barros Gomes¹

Licia Cristina Silva de Lima Oliveira²

Neiva Nara Casaquevite Corrêa Gripp³

Girlandia Alexandre Brasil⁴

RESUMO

Este artigo tem por objetivo apresentar uma análise do papel do assistente social nas farmácias de dispensação do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Estado Espírito Santo a partir da narrativa dos assistentes sociais que atuam no serviço de saúde. Trata-se de um estudo exploratório e descritivo segundo uma abordagem qualitativa e quantitativa, com coleta e análise de dados realizada entre maio/2021 e março/2022. Como resultado observa-se que a prática do assistente social nas Farmácias Cidadãs está organizada a partir do projeto ético-político da profissão, confirmando a relevância teórico-metodológica materializada na ação mediada pelo profissional de Serviço Social na práxis do serviço de saúde, considerando a Política de Assistência Farmacêutica um espaço legítimo de ação do assistente social.

PALAVRAS-CHAVE: Assistência Farmacêutica, Serviço Social, Política Pública.

¹ Assistente Social pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Brasil. Doutoranda em Assistência Farmacêutica pela Universidade Vila Velha. Telefone: +55 (27) 996364966. E-mail: danuzaservicosocial@gmail.com.

² Nutricionista pela Universidade Vila Velha, Brasil. Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Vila Velha. E-mail: licia.csl@gmail.com.

³ Farmacêutica pela Universidade Vila Velha, Brasil. Mestranda em Assistência Farmacêutica pela Universidade Vila Velha. E-mail: neiva.gripp@outlook.com.

⁴ Farmacêutica e Nutricionista pela Universidade Vila Velha, Brasil. Doutora em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Brasil. Docente do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Vila Velha (UVV), Brasil. E-mail: girlandia.brasil@uvv.br.

Brazilian Journal of Medical and Biological Research

Decision Letter (14209.R2)

From: bjjournal@terra.com.br
To: girlandia.brasil@uvv.br
CC: wedsonbiomedicina@gmail.com, silas.nasc@gmail.com, larissa.zyn@gmail.com, glaucienejsousa@gmail.com, licia.csl@gmail.com, antoniofjunior@gmail.com, tadeu.andrade@uvv.br, nazarebissoli@gmail.com, girlandia.brasil@uvv.br

Subject: BJMBR - 14209.R2 - Aceito no merito científico

Body: 31-Oct-2024

Prezada Dra. Girlandia Brasil,

Temos a satisfação de informar que seu manuscrito "14209.R2 - Liraglutide improves antioxidant defense in spontaneously hypertensive female rat hearts in a pre-clinical model of menopause independently of changes in blood pressure" foi aprovado quanto ao mérito científico para publicação no Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

O processo de publicação do trabalho depende do pagamento de "Publication Fee", e para tanto precisamos das informações abaixo, o mais rapidamente possível.

Para emissão do Boleto Bancário e da Nota Fiscal Eletrônica, precisamos que V.Sa. informe com urgência e clareza, via email ():

1. Em nome de quem deverá ser emitido o Boleto Bancário e a Nota Fiscal Eletrônica. Ambos os documentos serão remetidos conjuntamente a V.Sa., via email. Certifique-se bem antes de fornecer estes dados pois depois de emitida, a Nota Fiscal Eletrônica NÃO poderá ser refeita com outro nome ou instituição.
2. O CNPJ (Pessoa Jurídica) ou o CPF (Pessoa Física) pois é exigência obrigatória para emissão da Nota Fiscal Eletrônica.
3. Usualmente são fixados 15 dias para o pagamento do boleto. Caso V.Sa. necessite de um prazo maior, informe na hora em que enviar os dados.
4. Para qual endereço eletrônico deverão ser remetidos os documentos.
5. O Boleto Bancário e a Nota Fiscal Eletrônica, com os dados fornecidos, deverá ser pago até a data do vencimento. Caso isto não ocorra já existe uma multa inserida no boleto que deverá ser paga por conta do interessado pois NÃO SERÁ POSSÍVEL FAZER CANCELAMENTO OU SUBSTITUIÇÃO DE NENHUM DESTES DOCUMENTOS. Esta medida foi adotada por exigências de órgãos financiadores (Fapesp, CNPq, Capes, Universidades federais, estaduais, etc.).

IMPORTANTE: Após o pagamento da "Publication Fee" o trabalho será preparado de acordo com as normas da revista e será verificado pelo Editor de Estilo de inglês. O trabalho corrigido e eventuais questões sobre texto, imagens e/ou tabelas serão enviadas a V.Sa. via e-mail.

Somente após recebermos este texto, via email, e após a aprovação pelo editor de estilo seu trabalho receberá a data de aceitação definitiva. Atrasos eventuais serão descontados da data de submissão do trabalho. Neste momento será providenciada a preparação da Prova Gráfica que será lida pela Redatora da revista e enviada para aprovação dos autores. A prova gráfica será publicada pela revista em seu site (www.bjournal.org), junto ao Scielo (www.scielo.br/bjmb) e em PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1733/>). O tempo previsto destes passos é estimado em 30-50 dias.

Estamos à disposição para esclarecer qualquer questão adicional, através do e-mail (bjjournal@terra.com.br ou reinaldo.souza@bjournal.com.br).

Contamos com sua compreensão e colaboração. POR FAVOR ACUSE O RECEBIMENTO DESTA EMAIL.

Atenciosamente,

Prof. Roberto César Lima-Júnior
 Editor
 Brazilian Journal of Medical and Biological Research

Date Sent: 31-Oct-2024



Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UVV)

PARECER DA RELATORIA

Parecer Nº. 668/2023

Finalidade: **Pesquisa**

Ao analisar o projeto de pesquisa: **“Efeito do tratamento crônico com liraglutida no desenvolvimento da aterosclerose em camundongas knockout para o receptor de LDL (LDLr)”**. Que tem como pesquisador(a) responsável **Girlandia Alexandre Brasil**, consideramos que o projeto se encontra adequado e de acordo com as exigências das Resoluções que regem essa Comissão.

Assim, mediante a importância social e científica que essa pesquisa apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à sua realização classificando-a como **APROVADA**. Serão utilizados **66 camundongas isogênicas C57** e **66 camundongas Knockout LDLr** totalizando **132 animais**.

Vila Velha, 17 de outubro de 2023.



Flaviana Lima Guiao Leite
Coordenadora da CEUA-UVV

Universidade Vila Velha

Rua Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha-ES, CEP.: 29102-770
E-mail ceua@uvv.br