

FACULDADE IPEMED DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO LATO SENSU EM

ENDOCRINOLOGIA

DOUGLAS AVILA DUARTE

**USO DA LIRAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2 E DA PERDA
DE PESO: revisão bibliográfica**

Belo Horizonte
2018

DOUGLAS AVILA DUARTE

**USO DA LIRAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2 E DA PERDA
DE PESO:
Revisão Bibliográfica**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Endocrinologia da Faculdade IPEMED de Ciências Médicas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Pós-graduado em Endocrinologia.

Orientador(a): Ana Paula Xavier Zanini

Belo Horizonte
2018

FOLHA DE APROVAÇÃO

AUTOR(A): Douglas Avila Duarte

TÍTULO DO TRABALHO: USO DA LIRAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2 E DA PERDA DE PESO: Revisão Bibliográfica

PÓS-GRADUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA

Trabalho de conclusão do curso de Pós-Graduação em Endocrinologia intitulado USO DA LIRAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2 E DA PERDA DE PESO: Uma revisão bibliográfica de autoria de Douglas Avila Duarte, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Professora Orientadora: Ana Paula Xavier Zanini

Coordenador do curso: Dr. Alberto Krayyem Arbex

Belo Horizonte, __ de _____ de 20__

RESUMO

A obesidade e o excesso de peso são condições clínicas capazes de causar inúmeras consequências ao organismo do indivíduo, como o diabetes, doença metabólica crônica, caracterizada por hiperglicemia. A Liraglutida é uma medicação análoga ao GLP-1 capaz de atuar no controle da glicemia sanguínea e na perda de peso. O objetivo deste trabalho é verificar a associação do medicamento Liraglutida com o tratamento de diabetes mellitus e sua ação na perda de peso. Foi realizada uma busca de artigos atualizados nas principais bases de dados (MEDLINE e SCIELO) relacionados a obesidade, diabetes e liraglutida. O diagnóstico precoce da diabetes é importante para evitar possíveis sequelas causadas por ela. O objetivo terapêutico é a manutenção da dieta e da disponibilidade energética, além do controle da glicemia sanguínea.

Palavras-chave: Obesidade, sobrepeso, diabetes, liraglutida.

ABSTRACT

Obesity and overweight are clinical conditions capable of causing countless consequences to the individual's body, such as diabetes, a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia. Liraglutide is a medication analogous to GLP-1 capable of acting in the control of blood glucose and weight loss. The objective of this study was to verify the association of the drug Liraglutide with the treatment of diabetes mellitus and its action on weight loss. We searched for updated articles in the main databases (MEDLINE and SCIELO) related to obesity, diabetes and liraglutide. Early diagnosis of diabetes is important to avoid possible sequelae caused by it. The therapeutic goal is maintenance of diet and energy availability, as well as blood glucose control.

Key words: Obesity, overweight, diabetes, liraglutide.

LISTA DE ABREVIATURAS

DM – Diabetes Mellitus

DM2 – Diabetes Mellitus tipo II

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IMC – Índice de massa corporal

GLP-1 – Peptídeo semelhante ao glucagon 1

GIP – Peptídeo inibidor gástrico

OMS – Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA	9
3 OBJETIVOS	10
4 MATERIAIS E MÉTODOS	11
5 REVISÃO DE LITERATURA	12
5.1 Obesidade.....	12
5.1.1 Definição.....	13
5.1.2 Epidemiologia.....	13
5.2 Diabetes Mellitus.....	13
5.3 Liraglutida.....	15
6 DISCUSSÃO	18
7 CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

As alterações comportamentais, alimentares, além de fatores ambientais e a nova forma de organização social favoreceram uma variedade de patologias, tais como diabetes e obesidade. Por causa disso, a busca por substâncias que minimizem os riscos causados por essas patologias teve um grande crescimento (SKRSYPCSAK, LOCATELLI, 2013).

Descrita como a enfermidade endocrinológica mais antiga, a obesidade é considerada uma doença crônica, multifatorial, caracterizada pelo excesso de tecido adiposo no organismo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é um problema de saúde pública, que configura não só um problema grave de saúde, como também um problema estético (CONTE, DE CAMPOS, 2018).

Diabetes Mellitus (DM) é uma enfermidade metabólica crônica, muito relacionada ao quadro de obesidade. As características clínicas principais são hiperglicemia e complicações microvasculares, resultantes do defeito da secreção ou da ação da insulina (LI, et. al, 2017). Quando o paciente recebe o diagnóstico de DM2, por exemplo, além da orientação na mudança de hábitos de vida (prática de exercícios físicos, mudanças na alimentação), é prescrita uma medicação antidiabética oral (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

Uma das medicações antidiabéticas é a liraglutida, uma substância análoga do peptídeo glucagon-like-1 (GLP-1), hormônio incretina que é produzido pelo trato gastrointestinal e que aumenta a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, além de diminuir o apetite. Por causa disso, a liraglutida é uma solução inovadora no controle da glicemia, além de auxiliar na perda de peso (BLACKMAN, et. al, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

A DM é uma enfermidade metabólica crônica que afeta mais 415 milhões de pessoas em todo mundo. Associada à obesidade, suas complicações resultam em milhões de óbitos, além de inúmeras sequelas, relacionadas ao descontrole do quadro. A liraglutida é um medicamento promissor no controle de ambas as doenças.

3 OBJETIVO

Revisar a ação do medicamento Liraglutida no tratamento de diabetes mellitus e sua ação na perda de peso.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca de artigos atualizados nas principais bases de dados (MEDLINE e SCIELO) relacionados ao tema usando as palavras chave: diabetes, liraglutida, perda de peso, obesidade. Foram selecionados artigos publicados nos últimos anos, utilizando como critério de inclusão os que associavam a liraglutida ao tratamento de diabetes e obesidade. Foram excluídos artigos que se tratavam de outras ações da liraglutida.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Obesidade

5.1.1 Definição

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo no organismo. Esse acúmulo de gordura prejudica não só o organismo, como também a qualidade de vida do paciente (LANTHALER, et. al, 2010). A grande dificuldade encontrada pelos especialistas foi em como calcular a quantidade de tecido adiposo e estabelecer um limiar para rotular o indivíduo como obeso (VASQUES, MARTINS, AZEVEDO, 2004).

Durante muito tempo, não se estabelecia a relação dos problemas de saúde que poderiam ser causados pelo sobrepeso e pela obesidade. Seus efeitos, hoje, já estão bem estabelecidos, sendo diabetes, doenças cardiovasculares e câncer algumas das consequências do excesso de peso (THE LANCET PUBLIC HEALTH, 2017).

Foi então criado o Índice de massa corpórea (IMC), que estima a quantidade de gordura do indivíduo (VASQUES, MARTINS, AZEVEDO, 2004). O grande problema do uso do IMC é devido o mesmo não calcular a porcentagem de gordura do indivíduo.

A classificação do IMC varia em seis graus, de acordo com a tabela a seguir:

CLASSIFICAÇÃO ADULTOS	IMC (KG/M ²)
Baixo peso	< 18,5
Normoponderal	18.5 – 24.9
Pré Obesidade	25 – 29.9
Obesidade Grau I	30 – 34.9
Obesidade Grau II	35 – 39.9
Obesidade mórbida	≥ 40
Super Obesos	>50

Tabela 1 - Classificação IMC

Fonte: Organização Mundial da Saúde

A origem dessa doença pode ser explicada por vários fatores como o comodismo, modernização da sociedade, praticidade (alimentos industrializados), aspectos psicológicos (ansiedade, stress), envelhecimento, sedentarismo, além do elevado consumo de alimentos ricos em gordura e carboidratos (CONTE, DE CAMPOS, 2015).

5.1.2 Epidemiologia

No Brasil, houve um aumento significativo de indivíduos portadores de obesidade. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que cerca de 44% dos adultos brasileiros estão acima do peso desejável. Em todo o mundo, cerca de 1,7 bilhão de pessoas são obesas ou acima do peso (CONTE, DE CAMPOS, 2015).

A relação entre obesidade e diabetes é bem estabelecida, indivíduos obesos tem cerca de 3 vezes mais chances de desenvolver diabetes quando comparados à indivíduos com peso considerado normal (CNOP, et. al, 2002). O principal quadro acarretado pela obesidade é o de diabetes mellitus tipo II, uma doença metabólica crônica muito prevalente em todo o mundo e que representa um importante problema de saúde pública. Sexo, idade e etnia compõe fatores importantes na determinação de risco da doença. Sua patogênese é complexa e envolve fatores genéticos e ambientais, como sedentarismo e ingesta alimentar excessiva (LI, et. al, 2017).

5.2 Diabetes Mellitus

As alterações metabólicas presentes no diabetes são variadas, compreendendo a metabolização insuficiente da glicose pelo pâncreas, além da sensibilidade diminuída dos tecidos periféricos à ação da insulina. Ademais, o quadro clínico é caracterizado pela secreção elevada de glucagon e pelo declínio da função do pâncreas na produção de insulina, resultante da degradação das células beta (CONTE, DE CAMPOS, 2015).

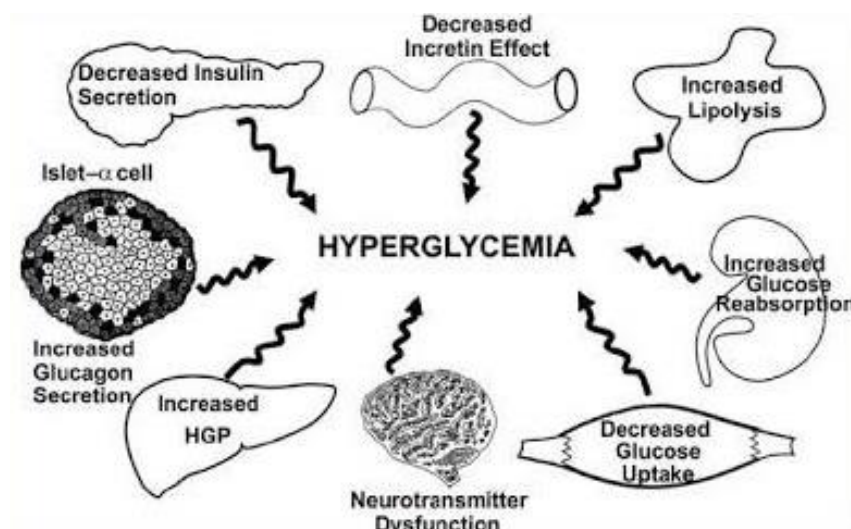


Figura 1 – Octeto DeFronzo

Fonte: DeFronzo, 2009.

O diagnóstico dessa patologia é feito em quatro critérios, todos baseados na utilização da glicemia e mostrados na tabela a seguir. É importante ressaltar a importância da confirmação dos valores para confirmação do diagnóstico do diabetes.

SINTOMA	DIAGNÓSTICO
Poliúria, polidipsia, perda ponderal e glicemia casual ≥ 200 mg/dl	Diabetes
Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl e glicemia de 2 horas após recarga de glicose ≥ 200 mg/dl	Diabetes
Hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$	Diabetes
Hemoglobina glicada entre 5,7% e 6,4%	Pré- Diabetes

Tabela 1 – Diagnóstico de DM e pré diabetes

Fonte: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018

A DM, frequentemente, está associada à lesão de vários órgãos, principalmente retina, rins, coração e vasos sanguíneos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). As complicações acarretadas pelo diabetes são separadas em macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica, AVC) e microvasculares (nefropatia diabética, neuropatia diabética) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018). Após o

diagnóstico de DM2 o paciente é orientado às modificações necessárias no seu estilo de vida para o controle da glicemia (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Os antidiabéticos são substâncias que, quando administradas, reduzem os níveis glicêmicos e mantêm a glicemia em valores normais (jejum <100 mg/dl e pós prandial 140 mg/dl). Eles são separados em aqueles que complementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas), aqueles que reduzem a velocidade a absorção dos glicídios (inibidores de alfa glicosidases), os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas) e os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

A esses antidiabéticos foram adicionados outras duas classes de substâncias: uma cuja ação está baseada no efeito das incretinas, mediada pelos hormônios GLP-1 e GIP, e outra representada pelos inibidores do cotransporte de sódio glicose 2 no túbulos proximais dos rins. Conhecidos como inibidores de SGLT2, essa segunda classe, reduz a glicemia via inibição da receptação de glicose dos rins, promovendo a glicosúria. Desta forma, controlam a glicemia independentemente da secreção e ação da insulina, consequentemente com menor risco de hipoglicemia (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015)

A primeira classe, como dito, tem sua ação baseada no efeito das incretinas, mediada pelos hormônios GLP-1 e GIP, que são peptídeos insulínotropicos dependentes de glicose. Eles são capazes de elevar a produção de insulina apenas quando a glicemia se eleva. Ademais, controlam variações inadequadas de glucagon. Os medicamentos pertencentes à essa família são os que possuem a ação semelhante ao do GLP-1, podendo ser miméticos (exanatida) ou análogos a ela (liraglutida), além dos inibidores da enzima dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4), cuja ação é diminuir a degradação de GLP-1, aumentando a liberação de insulina e reduzindo a velocidade de esvaziamento gástrico (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

5.3 Liraglutida

A liraglutida deve ser administrada em doses de até 3,0mg, juntamente com uma dieta com calorias reduzidas e maior frequência de exercícios físicos, para pacientes com excesso de peso. Essa medicação é indicada para pacientes obesos, com sobrepeso ou que apresentam alguma comorbidade relacionada ao peso como disglycemia, hipertensão arterial ou apneia obstrutiva do sono (JEFFREYS, et. al, 2003).

A medicação é administrada via subcutânea, uma vez ao dia. Sua absorção por essa via é lenta, alcançando a concentração máxima aproximadamente 11 horas pós-dosagem. A medicação deve ser descontinuada se, após 12 semanas recebendo o tratamento, o paciente não tiver perdido pelo menos 5% do seu peso corporal basal (PI-SUNYER, et. al, 2015).

Seus efeitos no organismo do paciente são variados e incluem aumento da saciedade e plenitude, diminuição da fome e consumo alimentar prospectivo. Além disso, a liraglutida aumenta a secreção de insulina (glicose dependente) e diminui a secreção de glucagon (glicose dependente). Logo, essa medicação possui tanto efeitos na regulação da glicemia, quanto na diminuição do excesso de peso.

Um estudo randomizado feito com 3731 pacientes verificou que, após 56 semanas em uso de liraglutida 3,0mg uma vez ao dia, os pacientes perderam cerca de 8% do peso corporal, enquanto paciente em uso de placebo perderam 5,7%. Cerca de 63,2% do grupo liraglutida eliminou 5% do peso corporal, 33,1% perderam 10% do peso e 14,4% da população liraglutida eliminou 15% do peso. No geral 92% da população em uso de liraglutida e alterações no estilo de vida perdem peso (PI-SUNYER, et. al, 2015).

A liraglutida é uma medicação muito bem tolerada na perda de peso, além de ter uma ação importante nos fatores de risco cardiovasculares (ASTRUP, et. al, 2012). Foi desenvolvida para o tratamento de DM2 (doses de até 1,8 mg, Victoza®, Novo Nordisk) e controle de peso (doses de 3,0mg, Saxenda®, Novo Nordisk) (WILDING, et. al, 2016).

Seus efeitos colaterais mais comuns estão relacionados ao trato gastrointestinal, com náuseas, vômitos, diarreia, constipação e dispepsia. Perda de apetite, cefaleia e infecção do trato respiratório superior também foi verificado em alguns pacientes (PI-SUNYER, et. al, 2015).

Além da perda de peso, o tratamento com liraglutida foi associado a reduções nos fatores de risco cardiometabólicos, incluindo circunferência da cintura, pressão arterial e marcadores inflamatórios. Melhorias moderadas nos níveis de lipídios em jejum também foram observadas, embora a relevância clínica dessas melhorias seja incerta. Além disso, em uso de liraglutida apresentam maiores reduções nas variáveis glicêmicas de jejum e pós-prandial e mais melhora em relação à função das células beta e à sensibilidade à insulina (PI-SUNYER, et. al, 2015).

A combinação de perda de peso e controle de glicemia contribuiu para as reduções observadas na prevalência de pré-diabetes e o início tardio da diabetes tipo 2. Sendo assim, a liraglutida possui resultados favoráveis na melhora da qualidade de vida relacionada à saúde do paciente e, notadamente, melhora da função física do mesmo (PI-SUNYER, et. al, 2015).

6 DISCUSSÃO

O tratamento da DM espera não só o controle sintomático e bioquímico de medicamentos que reduzem a glicose, mas também requer melhora a longo prazo da saúde microvascular, da saúde macrovascular e da sobrevivência global (KALRA, 2016).

A liraglutida a uma dose diária de até 3,0 mg, quando utilizada como adjuvante de uma dieta com poucas calorias e aumento da atividade física, foi associada ao aumento da perda de peso em adultos com sobrepeso e obesidade que não possuíam diabetes, achado que confirma os achados em provas anteriores (PI-SUNYER, et. al, 2015).

O estudo LEADER revolucionou o uso da liraglutida ao estudar sua ação no aparelho cardiovascular. Nesse estudo, a medicação antidiabética citada demonstrou benefícios importantes que não se limitam apenas a redução da glicose sanguínea. Atualmente, a liraglutida é a única droga capaz de reduzir os níveis glicêmicos, que é aprovada no tratamento anti-obesidade (KALRA, 2016).

Além disso, a droga mostrou ter benefícios micro e macrovasculares, o que permite seu uso como molécula preventiva pan-vascular, além de ser um tratamento redutor de glicose. Os dados do LEADER sugerem que a liraglutida pode ser utilizada para prevenção secundária (prevenção de doenças do miocárdio e acidente vascular cerebral), e apoia fortemente seu uso para prevenção terciária (prevenção de fatalidade após ocorrência de isquemia miocárdica ou AVC) (KALRA, 2016).

A morte por causas cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral reduziram 57,5% com o uso de liraglutida. Além disso, com o uso dessa medicação todos os tipos de doenças cardiovasculares, incluindo IAM, insuficiência cardíaca e AVC foram atenuadas, apesar da significância estatística não ser demonstrada individualmente para cada evento. Fica claro, então, que os benefícios da droga se estendem para os leitos vasculares e cardíacos, além do efeito metabólico (KALRA, 2016).

7 CONCLUSÃO

As complicações causadas pela obesidade ou sobrepeso são várias e, entre elas, destaca-se o diabetes. Condição endocrinológica crônica caracterizada principalmente pela hiperglicemia sanguínea. O tratamento para a patologia engloba alterações no dia a dia do paciente, como mudança da alimentação e exercícios físicos. Além disso, medicações antidiabéticas são muito utilizadas. A Liraglutida é uma medicação eficaz tanto para o controle da glicemia, quanto para a perda de peso. Seus efeitos colaterais incluem náuseas e vômitos, além de alguns poucos casos relatados de pancreatite. Os resultados obtidos em seu uso são satisfatórios, principalmente por sua atuação na redução do risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Skrsypcsak C, Locatelli C, **EFEITOS DA LIRAGLUTIDA SOBRE A GLICEMIA E A OBESIDADE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**. Vita et Sanitas, Trindade-Go, n.07, jan-dez./2013.
2. Conte SC, De Campos SB, **PERSPECTIVAS DE PERDA DE PESO COM O USO DE LIRAGLUTIDA: REVISÃO DA LITERATURA**. BJSCR Vol.9,n.1,pp.84-90 (Dez 2014 - Fev 2015).
3. Li M, et. al, **Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes**. Medicine (Baltimore). 2017 Sep; 96(39): e8161.
4. Diretrizes SBD, **Medicamentos orais no tratamento do diabetes mellitus: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes**. 2018.
5. Blackman A, et. al, **Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial**. International Journal of Obesity, march 2016.
6. Lanthaler M, et. al, **Longterm results and complications following adjustable gastric banding**. Ob. Surg. 2010; 20:1078-1085.
7. Vasques F, Martins FC, Azevedo AP, **Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade**. Rev. psiquiatr. clín. vol.31 no.4 São Paulo 2004.
8. The Lancet Public Health, **Obesity: the sweet revenge of tax**. The Lancet Public Health, 2017 vol 2(1).
9. Cnop M, et al, **The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations**. Medscape, 2002,volume 51,number4.
10. DeFronzo RA, **From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus**. Diabetes. 2009 Apr; 58(4): 773–79.
11. Jeffreys M, et. al, **Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study**. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27:1391-7.

12. Pi-Sunyer X, et. al, **A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management.** N Engl J Med 2015; 373:11-22.
13. Astrup A, et. al, **Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide.** International Journal of Obesity (2012) 36, 843-854.
14. Wilding JPH, et. al, **Exposure–response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management.** Diabetes Obes Metab. 2016 May; 18(5): 491–499.
15. Kalra S, **Follow the LEADER—Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results Trial.** Diabetes Ther. 2016 Dec; 7(4): 601–609.
16. Adan RAH, **Mechanisms underlying current and future anti-obesity drugs.** Cell press, 2013, Vol 36(2) p 133-140.
17. Fonseca MIH, Coelho RCA, **Bula profissional do produto Saxenda ®,** Novo Nordisk.